Применение 0,03% мази такролимуса при атопическом дерматите у детей

В.Р. Воронина, А.Н. Пампура

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии

Use of tacrolimus ointment 0,03% in children with atopic dermatitis

V.R. Voronina, A.N. Pampura

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

Обзор литературы посвящен механизмам действия и эффективности применения такролимуса при атопическом дерматите. Освещены вопросы применения 0,03% мази такролимуса — протопик у детей. Представлены описания клинических наблюдений использования указанной мази. Приведенные данные показывают высокую эффективность и безопасность применения 0,03% мази такролимуса — протопик в педиатрии.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, такролимус, эффективность, безопасность.

The literature review deals with the mechanism of action and efficacy of tacrolimus in atopic dermatitis. The use of protopic (tacrolimus) ointment 0,03% in children is outlined. Accounts of clinical cases of application of this ointment are given. The above data show the high efficiency and safety of using protopic (tacrolimus) ointment 0,03% in pediatric care.

Key words: children, atopic dermatitis, tacrolimus, efficacy, safety.

Атопический дерматит — заболевание с высокой распространенностью, составляющей до 15–20% в развитых странах [1]. В течение последних десятилетий отмечается тенденция к возрастанию частоты заболевания. Сложности ведения пациентов с атопическим дерматитом обусловлены частыми обострениями, хроническим течением, многообразием клинических вариантов. При тяжелом течении пациенты страдают от постоянного зуда, не только негативно влияющего на дневную активность, но вызывающего нарушение ночного сна. Основу терапии атопического дерматита составляет увлажнение кожи, исключение воздействия специфических и неспецифических триггерных факторов. Для купирования симптомов острого воспаления используются топические кортикостероиды, являющиеся препаратами первой линии [2]. Опыт применения последних у больных атопическим дерматитом составляет уже более полувека. Однако возможности использования топических кортикостероидов ограничены возникающими побочными эффектами, они не показаны в качестве средства профилактики рецидивов.

Помимо традиционно используемых для местной терапии атопического дерматита топических кортикостероидов, в последние годы появилась новая группа препаратов — топические ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус), из которых такролимус может быть использован как с целью купирования обострения, так и в период ремиссии заболевания в качестве длительной проактивной (противорецидивной) терапии.

В целом группа ингибиторов кальциневрина включает циклоспорин А, такролимус и пимекролимус. Субстанция FK506, впоследствии названная такролимус, была изолирована в 80-е годы XX века в Японии из почвенных бактерий *Streptomycestsukubaensis*, по химической структуре относится к классу макролидов. Учеными были выявлены иммуномодулирующие свойства этого вещества, подобные циклоспорину А. Меньший удельный вес (822 Д, примерно на 30% ниже, чем у циклоспорина) позволяет такролимусу проникать в поврежденную кожу, где и осуществляется его местное противовоспалительное действие [3]. Избирательное действие такролимуса в коже основано на ингибировании фосфатазной активности кальциневрина, торможении транскрипции генов и связанной с ними продукции провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-5, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и т.п.). Название такролимус заключает в себе характеристики этого вещества и является акронимом: гора Tsukuba (место в Японии, где выделена бактерия), макролид, иммуносупрессант.

Кальциневрин, основная мишень такролимуса, представляет собой серинотреонин фосфатазу и обнаружен во всех клетках от дрожжевых до клеток млекопитающих. Как стало известно в последние годы, кальциневрин опосредует большое количество биоло-

© В.Р. Воронина, А.Н. Пампура, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 6:42–49

Адрес для корреспонденции: Воронина Вера Рэмовна — к.м.н., зав. отделением детской дерматологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Пампура Александр Николаевич — д.м.н., руководитель отделения аллергологии и клинической иммунологии того же института
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

гических эффектов, в том числе активацию лимфоцитов, развитие нейронов и мышечных волокон, морфогенез сердечных клапанов [4, 5].

Вероятно, ключевым в противовоспалительном действии такролимуса является его влияние на активацию Т-лимфоцита, возникающую при его взаимодействии с антигенпрезентующими клетками, что ведет к активации TCR (Т-клеточный рецептор). Активация приводит к внутриклеточному выделению Ca^{2+}, связывающемуся в цитозоле с кальмодулином, который, в свою очередь, активирует кальциневрин. Активный кальциневрин дефосфорилирует цитоплазматическую субъединицу нуклеарного фактора активации Т-клеток (NF-AT), что делает возможной ее транслокацию в ядро клетки и активизацию. Таким образом запускается процесс транскрипции различных генов, в том числе IL-2, вызывающего выделение клетками других провоспалительных цитокинов и активацию Т-клеток. По этому сигнальному пути происходит синтез и выделение IL-3, IL-4, IL-5, интерферона-γ, фактора некроза опухоли-α, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

Такролимус образует комплекс с макрофиллином-12, который взаимодействует с кальциневрином, тем самым блокируя действие последнего. Кроме того, такролимус способен предотвращать дегрануляцию тучных клеток, базофилов и эозинофилов и выделение провоспалительных медиаторов — гистамина, триптазы, эйкозаноидов. *In vitro* показана способность такролимуса влиять на клетки Лангерганса. *In vivo* клетки Лангерганса в участках высыпаний атопического дерматита, подвергнутых воздействию такролимуса, остаются интактными [3]. Основные иммунологические характеристики действия топических ингибиторов кальциневрина по сравнению с топическими кортикостероидами представлены в табл. 1.

Клиническое применение такролимуса в качестве местной терапии атопического дерматита началось в 1999 г. в Японии, с 2001 г. препарат активно используется в США, а с 2002 г. — в странах Евросоюза. Предпосылкой для применения топических ингибиторов кальциневрина при атопическом дерматите является существенная роль Т-клеточного иммунитета, Th2 цитокинов в развитии воспаления кожи при этом заболевании. Th2 цитокины IL-4 и IL-13 способствуют усилению синтеза иммуноглобулина Е. IL-5 участвует в развитии эозинофилии и увеличении жизни Т-клеток в очаге воспаления. Кроме того, Т-клетки больных атопическим дерматитом вырабатывают существенно меньше интерферона-γ, цитокина Th1, способного ингибировать активацию Th2 [6, 7]. При местном нанесении топические ингибиторы кальциневрина временно изменяют местный иммунный ответ.

Важным аспектом топической фармакотерапии больных атопическим дерматитом является нарушение барьерной функции кожи [7]. Топические ингибиторы кальциневрина не влияют на функцию фибробластов, структуру коллагена и не вызывают атрофию кожи [8] в отличие от топических кортикостероидов. Применение топических ингибиторов кальциневрина в качестве альтернативы топическим кортикостероидам позволяет восстановиться структуре эпидермиса, нарушенной при длительном применении последних [9].

Эффективность такролимуса в настоящее время подтверждена большим числом исследований, клинические испытания мази такролиуса являются одними из самых масштабных испытаний, проводившихся в дерматологии. Более 24 000 пациентов (в том числе около 7600 детей) были включены в программу клинических исследований такролимуса. В общей сложности в Европе, Америке и Японии проведено 16 исследований фазы III и 4 исследования фазы IV. Клинические

Таблица 1. **Основные иммунологические характеристики и эффекты топических ингибиторов кальциневрина и топических кортикостероидов [3, 6]**

	Такролимус	Кортикостероиды
Т-клетки	Ингибрование NF-AT	Ингибирование NF-κB
Цитокины	Ингибирование синтеза IL-2, I-3, I-4, I-5, I-13, IFN-γ, TNF-α, GM-CSF	Ингибирование синтеза IL-2, I-3, I-4, I-5, I-6, IFN-γ, TNF-α, GM-CSF
Тучные клетки	Ингибирование выделения провоспалительных медиаторов (гистамин, триптаза, эйкозаноиды)	Ингибирование выделения провоспалительных медиаторов (гистамин, триптаза, эйкозаноиды), синтеза простагландинов
Дендритные клетки/клетки Лангерганса	Уменьшение числа воспалительных дендритных клеток без апоптоза, изменение иммунофенотипа, снижение презентации антигенов	Апоптоз, снижение адгезии нейтрофилов
Фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки	Нет	Атрофия кожи, телеангиэктазии

Примечание. GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; TNF-α — фактор некроза опухоли-α; NF-AT — нуклеарный фактор активации Т-клеток; NF-κBα — ядерный фактор κBα; TCR-рецептор — Т-клеточный рецептор; IFN — интерферон.

исследования в целом показали высокую эффективность и хорошую переносимость мази такролимуса в обеих концентрациях (0,1% и 0,03%) как у взрослых, так и у детей, в том числе в случаях выраженного тяжелого течения [10, 11]. Метаанализ, суммировавший 9 рандомизированных исследований применения такролимуса у детей (2056 пациентов от 2 до 17 лет), продемонстрировал высокую эффективность и безопасность препарата [12]. Эффективность такролимуса была достоверно выше, чем эффективность плацебо [13], 1% гидрокортизона ацетата [14, 15], 1% пимекролимуса [16] и сопоставима с эффективностью топических кортикостероидов III класса активности [17].

Применение протопика (моногидрат такролимуса) 2 раза в неделю в период ремиссии (проактивная терапия) достоверно снижает частоту обострений атопического дерматита и их тяжесть [18, 19].

В России мазь такролимуса зарегистрирована в 2010 г. под торговым названием протопик, компания производитель «АстелласФарма», Нидерланды. По данным авторов [20–25 и др.], 0,1% и 0,03% мазь такролимуса — протопик является эффективным и безопасным средством для лечения атопического дерматита среднетяжелого и тяжелого течения как для лечения обострения, так и в качестве поддерживающей терапии.

Показанием к назначению такролимуса является среднетяжелое и тяжелое течение атопического дерматита в случае недостаточного ответа, противопоказаний или резистентности к стандартной терапии. У взрослых и подростков с 16 лет применяется 0,1% мазь такролимуса, у детей применение 0,03% мази такролимуса разрешено с 2 лет. Исследуется безопасность применения такролимуса у детей, не достигших 2 лет, предварительные результаты говорят о высокой эффективности и профиле безопасности, не отличающихся от таковых у детей старшего возраста [26]. Режим применения — 2 раза в день ежедневно до достижения очищения кожи. У детей двукратный режим дозирования должен использоваться не более 3 нед, далее мазь наносится однократно. Клинический эффект достигается, как правило, в течение первой недели.

При проведении проактивной терапии у пациентов, подверженных частым рецидивам заболевания (более 4 раз в год), такролимус необходимо наносить на все обычно поражаемые при обострениях участки кожи 2 раза в неделю (перерыв между нанесениями должен составлять 2–3 дня). При возникновении обострения — вновь перейти на режим применения 2 раза в день. Длительность противорецидивного использования такролимуса обычно составляет 6–12 мес, затем необходимо провести осмотр пациента для принятия решения продолжать или отменить терапию такролимусом. Во время курса лечения необходимо избегать активной инсоляции, использовать фотозащитный крем на открытые участки кожи, обрабатываемые мазью такролимуса [2].

Всасывание такролимуса в системный кровоток при местном применении является минимальным. Благодаря липофильности такролимус обладает высоким сродством к богатому липидами эпидермису. Только незначительная часть препарата проникает в системный кровоток, поскольку удельный вес такролимуса (822 Д) все же является достаточно большим (вещества с удельным весом более 500 Д обладают низкой способностью проникать в системный кровоток). Удельный вес кортикостероидов составляет около 470 Д, и их системная абсорбция во много раз выше, чем у топических ингибиторов кальциневрина (как такролимуса, так и пимекролимуса) [3]. Даже у детей с выраженным обострением и воспалением кожи концентрация такролимуса в крови остается минимальной или не определяется при использовании высокочувствительных методов [27]. Системная абсорбция топических ингибиторов кальциневрина зависит от площади поражения и уменьшается по мере исчезновения клинических проявлений атопического дерматита. У пациентов с генетическими дефектами эпидермального барьера (ихтиозиформная эритродермия, синдром Неттертона) при эритродермии применение такролимуса противопоказано из-за возможности увеличения всасывания и системного воздействия [28].

Поскольку системная иммуносупрессия ассоциирована с развитием немеланоцитарного рака кожи, дискутируется теоретическая возможность того, что применяемые местно ингибиторы кальциневрина могут повышать риск возникновения данной патологии. Вследствие этих соображений FDA[1] в 2005 г. в инструкцию по применению топических ингибиторов кальциневрина (крем пимекролимус и мазь такролимус) были внесены соответствующие предупреждения. Эти предположения не были подтверждены данными, полученными в настоящее время [29, 30]. Клиническими и доклиническими исследованиями в течение 6-летнего периода наблюдения не выявлено повышения риска развития лимфомы или фотоканцерогенеза [31, 32]. Данные некоторых авторов, однако, показывают слабовыраженную статистическую корреляцию риска развития Т-клеточной лимфомы кожи и применения топических ингибиторов кальциневрина [33]. Такие результаты, как предполагается, являются следствием повышенного риска развития Т-клеточной лимфомы у пациентов с тяжелым течением атопического дерматита [34], тогда как именно тяжелое течение заболевания часто является показанием к назначению такролимуса. По данным S. Schneeweiss и соавт., у пациентов с атопическим дерматитом, получавших топические кортикостероиды, риск развития лимфомы также повышен, как и у получавших топические ингибиторы

[1] Food and Drug Administration — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США).

кальциневрина [35]. Вероятно, наибольший риск, с которым связано возникновение лимфомы, представляет тяжелая форма атопического дерматита, независимо от проводимой терапии.

Топические ингибиторы кальциневрина, являясь иммуносупрессантами, теоретически могут увеличивать риск присоединения инфекций кожи. Исследование A. Fleischer и соавт. [36] показало, что местное применение такролимуса не было ассоциировано с увеличением числа бактериальных инфекций. Рядом авторов наблюдалось присоединение распространенных вирусных инфекций в период лечения такролимусом [37, 38]. Другие исследования эти данные не подтверждают или выявляют транзиторные изменения [2, 39]. Изучение колонизации кожи *St. aureus* показало снижение колонизации этим микроорганизмом после терапии такролимусом (аналогичные данные получены при терапии топическими кортикостероидами) [40, 41]. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что такролимус не влияет на клеточный иммунный ответ [11].

Наиболее частые побочные эффекты такролимуса — покраснение, чувство жжения (52,4%), усиление зуда (18,1%), фолликулит (11,7%) на участках, обработанных препаратом. Кроме того, на фоне местной терапии протопиком достаточно часто (7,4%) выявляется непереносимость алкоголя [11, 12]. Эти симптомы беспокоят, как правило, в первые дни лечения и разрешаются к концу первой недели. Тяжесть их коррелирует с тяжестью атопического дерматита. Охлаждение мази в холодильнике перед нанесением уменьшают выраженность реакции.

При длительном использовании протопика у детей необходимо учитывать возможность проведения вакцинации. Вакцинацию следует осуществить до начала применения мази или спустя 14 дней после последнего ее использования. В случае применения живой аттенуированной вакцины этот период должен быть увеличен до 28 дней. Показано, что местное применение такролимуса не влияет на формирование иммунного ответа при проведении вакцинации [42]. У всех обследованных пациентов выработались антитела в защитном титре ко всем использовавшимся при вакцинации штаммам пневмококков. Необходимо отметить, что в формировании иммунного ответа к пневомококковой вакцине (Pneumovax 23, MerckFrosstCanadaLtd) участвуют только В-лимфоциты, поэтому данное исследование не позволяет оценивать состояние иммунной системы в целом. Сходные результаты получены при исследовании формирования иммунного ответа при вакцинации против менингококка [43].

Для демонстрации эффективности применения 0,03% мази такролимуса у детей приводим клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение № 1. *Ребенок С.*, 4 лет поступил в отделение аллергологии с жалобами на распространенные высыпания на коже, сильный зуд, приводящий к выраженному нарушению ночного сна (несколько раз за ночь пробуждения вследствие зуда, сопровождающиеся беспокойством, плачем, невозможностью уснуть по 2–3 ч), сухость кожи.

Ребенок от 1-й беременности, 1-х своевременных родов. На грудном вскармливании находился до года жизни.

Высыпания возникли с первых дней жизни. Проводилась коррекция диеты матери, терапия антигистаминными средствами, топическими кортикостероидами. Неоднократно находился на стационарном лечении в различных учреждениях, где получал терапию антигистаминными средствами, десенсибилизирующую терапию, топические кортикостероиды, мазевую терапию, различные диетические рекомендации. Несмотря на терапию, заболевание протекало без выраженных ремиссий. В возрасте 4 лет ребенок был направлен на санаторно-курортное лечение в условиях морского климата, где возникло резкое обострение, присоединение вторичной инфекции. Проведен курс лечения антигистаминными, антибактериальными препаратами, наружная терапия топическими кортикостероидами, увлажняющими средствами. Проявления инфицирования были купированы, однако сохранялись выраженные высыпания, сильный зуд, сухость кожных покровов.

При поступлении в отделение аллергологии общее состояние удовлетворительное, тяжелое по основному заболеванию. При осмотре — диффузная сухость, шелушение кожи. Имеются очаги эритемы, лихенизации, пигментации кожи локтевых, подколенных ямок, тыла кистей, расчесы. На спине, бедрах, предплечьях — лихеноидные папулы, расчесы. На лице — яркая эритема, шелушение. Значение индекса SCORAD 75 баллов. Пальпируются единичные эластичные лимфоузлы.

В отделении проведено общеклиническое, аллергологическое обследование. Уровень общего IgE в крови 950 МЕ/мл (возрастная норма до 45 МЕ/мл). Выявлена высокая степень сенсибилизации к бытовым аллергенам, аллергенам *Malazessia*, энтеротоксинам золотистого стафилококка, поливалентная пищевая сенсибилизация (табл. 2).

Ребенку была назначена элиминационная диета с учетом выявленной сенсибилизации. Медикаментозная терапия включала внутримышечное введение супрастина, глицин, фенибут. Наружная терапия — локоид, клотримазол, фукорцин, крем радевит, крем F99 полужирный, 2% борно-нафталанная мазь. На фоне лечения отмечался выраженный положительный эффект в виде значительного уменьшения площади эритемы, папулезных высыпаний, уменьшения выраженности лихенизации, снижения интенсивности зуда. Значение индекса SCORAD составило 40 баллов. Однако через 3 дня после отмены местной гормональной терапии вновь возникли распространенные высыпания

Таблица 2. **Результаты исследования специфических IgE в крови детей с атопическим дерматитом (UNICAP; норма <0,35 кЕ/л)**

Аллерген	Ребенок С., 4 года		Ребенок Т., 8 лет	
	концентрация IgE, кЕ/л	класс	концентрация IgE, кЕ/л	класс
Рис	0,1	0		
Гречиха	0,17	0		
Говядина	0,15	0		
Капуста	0,91	2		
Яйцо	2,52	2		
Молоко	0,59	1	0,8	2
Рыба	0,14	0	0	0
Пшеница	0,52	1	0,9	2
Картофель	6,93	3	0,01	0
Яблоко	0,78	2	0,05	0
D. farinnae	17,7	4	0,36	1
Стафилококковый энтеротоксин А	0,15	0	0,41	1
Стафилококковый энтеротоксин В	0,46	1	0,63	1
Malazessia	3,86	3	0,07	0
Пыльца березы			9,86	3

в виде яркой эритемы, лихеноидных папул, усилился зуд. Значение индекса SCORAD 62 балла (рис. 1, а). Пациенту была назначена 0,03% мазь протопик на лицо, кисти, предплечья, локтевые и подколенные ямки, бедра 2 раза в день в течение 2 нед, зиртек, постоянное применение увлажняющих средств. По рекомендации невролога перед сном ребенок получал сонапакс.

При первых использованиях мази протопик возник выраженный зуд в течение 30–60 мин после нанесения, в связи с чем рекомендовано охлаждение мази перед нанесением. Уже через 3 дня терапии отмечено выраженное улучшение (рис. 1, б). Значительно уменьшился зуд, площадь высыпаний, интенсивность эритемы. Не беспокоил зуд после нанесения мази. Через 2 нед лечения высыпания представлены лихенизацией кожи локтевых и подколенных ямок, запястий, зуд не беспокоил, нормализовался сон. Значение индекса SCORAD 10 баллов. В дальнейшем рекомендовано нанесение мази протопик 0,03% на лицо, кисти, предплечья, локтевые и подколенные ямки, бедра 2 раза в неделю в течение 12 нед, соблюдение диеты, постоянное применение увлажняющих средств. Ребенок находится под амбулаторным наблюдением в отделении.

Клиническое наблюдение № 2. *Ребенок Т.*, 8 лет поступил в отделение аллергологии с жалобами на распространенные высыпания на коже, сильный зуд, сухость кожных покровов.

Ребенок от 2-й беременности, 2-х родов в срок. На грудном вскармливании находился до 10 мес жизни.

Высыпания на коже, зуд возникли с 7 мес жизни, преобладали очаги мокнутия, эритема. С 7 лет беспокоит выраженная сухость кожи, сильный зуд. Течение заболевания круглогодичное, без выраженных ремиссий.

При поступлении в отделение аллергологии общее состояние удовлетворительное, тяжелое по основному заболеванию. При осмотре — диффузная сухость, шелушение кожи. Имеются очаги эритемы, лихеноидные папулы, расчесы диффузно по всем кожным покровам; очаги лихенизации, пигментации кожи локтевых, подколенных ямок, тыла кистей. На лице эритема, мокнутие, корки, шелушение. Значение индекса SCORAD 85 баллов (рис. 2, а). Пальпируются единичные эластичные лимфоузлы.

В отделении проведено общеклиническое, аллергологическое обследование. Уровень общего IgE 136 МЕ/мл. Выявлена сенсибилизация к бытовым аллергенам, энтеротоксинам золотистого стафилококка, пыльце березы, пищевая сенсибилизация (см. табл. 2).

Ребенку была назначена элиминационная диета с учетом выявленной сенсибилизации. Медикаментозная терапия включала преднизолон в дозе 20 мг 2 раза в день внутримышечно в течение 3 дней, перорально супрастин. Наружная терапия — протопик, фукорцин, крем радевит, крем F99 полужирный, 2% борно-нафталанная мазь. На фоне лечения через 2 нед отмечался положительный эффект в виде разрешения эритемы, мокнутия, папулезных высыпаний, уменьшения выраженности лихенизации, выраженного снижения интенсивности зуда. Значение индекса SCORAD составило 12 баллов (рис. 2, б).

Данные наблюдения подтверждают, что такролимус является эффективным противовоспалительным средством при атопическом дерматите. Эффектив-

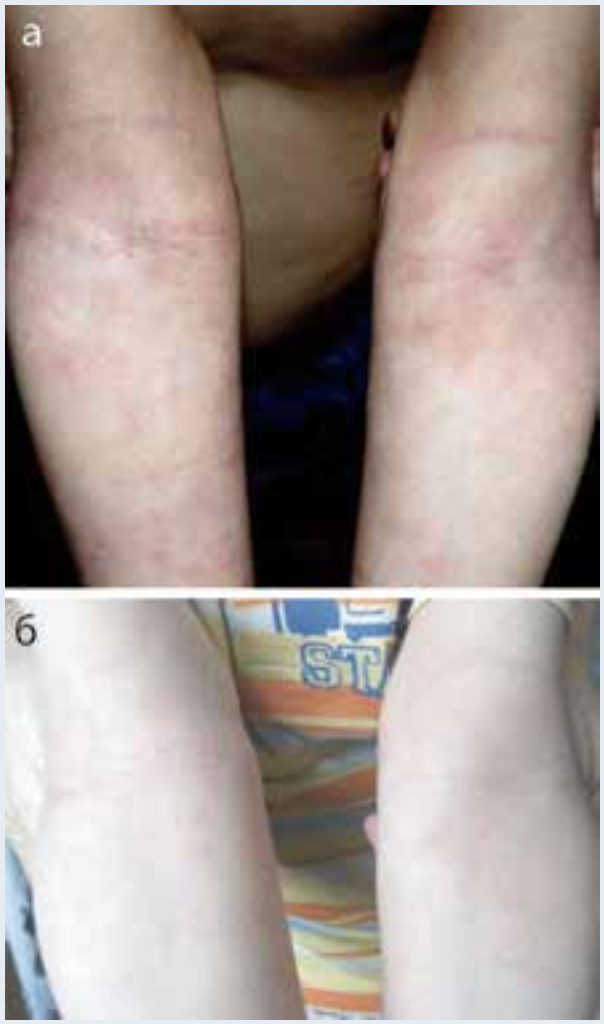

Рис. 1. **Больной С. после курса лечения топическими стероидами.**
а — до начала, б — через 3 дня применения терапии протопиком.

ность такролимуса значительно превышает эффект плацебо, а также эффективность глюкокортикостероидов I — II класса активности и пимекролимуса в краткосрочных и долгосрочных контролируемых исследованиях, при этом эквивалентна топическим

Рис. 2. **Больной Т. до начала терапии (а) и через 2 нед применения протопика (б).**

кортикостероидам III класса активности. Применение протопика (моногидрат такролимуса) 2 раза в неделю в период ремиссии с нанесением такролимуса на области обычной локализации высыпаний 2 раза в неделю (проактивная терапия) позволяет значительно снизить частоту и тяжесть обострений атопического дерматита и обеспечивает длительный контроль заболевания. Одновременное использование средств, содержащих церамиды, холестерол, свободные жирные кислоты, позволяет восстановить функцию эпидермального липидного барьера и дополнительно улучшить результаты терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Williams H.C. (ed.).* Atopic Dermatitis. The epidemiology, Causes and Prevention of Atopic Eczema. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2000; 285.
2. *Ring J., Alomar A., Bieber T. et al.* Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. J Eur Acad Dermatol Venerol 2012; 26: 1045—1060.
3. *Ricci G., Dondi A., Patrizi A.* Role of Topical Calcineurin Inhibitors on Atopic Dermatitis of Children. Curr Med Chemisry 2001; 14: 1579—1591.
4. *Guerini D.* Calcineurin: not just a simple protein phosphatase. Biochem Biophys Res Commun 1997; 235: 2: 271—275.
5. *Dumont F.J.* Mechanisms of action of cyclusporin A and tacrolimus (FK506). Principls of Drag Development in Transplantation and Autoimmuniny. R. Lieberman, A. Mukherjee (Eds). R.G. Landes Company, 1996; 133—155.
6. *Bhatia N.* Topical immunomodulation: modes of action with clinical correlation. Dermatol Clin 2007; 25: 2: 147—155.
7. *Leung D.Y., Boguniewicz M., Howell M.D. et al.* New insights

into atopicdermatitis. J Clin Invest 2004; 113: 5: 651—657.
8. *Reitamo S., Rissanen J., Remitz A.* Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. J Invest Dermatol 1998; 111: 3: 396—398.
9. *Kim M., Jung M., Hong S.P. et al.* Topical calcineurin inhibitors compromise stratum corneum integrity, epidermal permeability and antimicrobial barrier function. Exp Dermatol 2010; 19: 6: 501—510.
10. *Jung Y.J., Jung M., Kim M. et al.* IL-1a Stimulation restores epidermal permeability and antimicrobial barriers compromised by topical tacrolimus. J Invest Dermatol 2011; 131: 698—705.
11. *Rustin M.H.A.* The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: a review. Br J Dermatol 2007; 157: 861—873.
12. *Chen S.L., Yan J., Wang F.S.* Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta analysis of randomized clinical trials. J Dermatol Treatment 2010; 21: 144—156.
13. *Boguniewicz M., Fiedler V.C., Raimer S. et al.* A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. J Allergy ClinImmunol. 1998;102:637—644.
14. *Reitamo S., Van Leent E.J., Ho V. et al.* Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 539—546.
15. *Reitamo S., Harper J., Bos J.D. et al.* 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: Results of a randomized double-blind controlled trial. Br J Dermatol 2004; 150: 554—562.
16. *Paller A.S., Lebwohl M., Fleischer A.B. et al.* 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. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 810—822.
17. *Reitamo S., Rustin M., Ruzicka T. et al.* Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 547—555.
18. *Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G. et al.* Proaktive treatment of atopic dermatitis in adults with 0,1% tacrolimus ointment. Allergy 2008; 63: 742—750.
19. *Thaci D., Reitamo S., Gonzales Ensenat M.A. et al.* Proaktive disease management with 0,03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicenter comparative study. Br J Dermatol 2008; 159: 1348—1356.
20. *Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Штырбул О.В., Ниязов Д.Д.* Применение такролимуса у больных атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Первый клинический опыт в России. Рос аллергол журнал 2011; 6: 68—76.
21. *Кочергин Н.Г., Мельниченко А.Б., Билалова У.Г.* Качество жизни и приверженность к лечению при атопическом дерматите. Врач 2011; 13: 63—67.
22. *Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. и др.* Новые возможности наружной терапии тяжело протекающих форм атопического дерматита у детей. Педиат фармакол 2011; 8: 6: 96—102.
23. *Самцов А.В., Сухарев А.В., Патрушев А.В. и др.* Клиническая эффективность, безопасность и переносимость 0,1% мази такролимуса при лечении атопического дерматита средней и тяжелой степени тяжести. Вестн дерматол и венерол 2012; 2: 71—77.
24. *Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кенинксфест и др.* Проактивная наружная терапия больных атопическим дерматитом детей и взрослых — новый, эффективный тактический подход. Вестн дерматол и венерол 2012; 3: 115—120.
25. *Соколовский Е.В., Монахов К.Н., Аксенова О.И.* Эффективность и переносимость 0,1% мази такролимуса (протопик) при лечении больных атопическим дерматитом средней тяжести. Влияние препарата на микроциркуляцию в коже. Вестн дерматол и венерол 2012; 4: 86—91.
26. *Mandelin J.M., Rubins A., Remitz A. et al.* Long-term efficacy and tolerability of tacrolimus 0.03% ointment in infants: a two-year open-label study. Int J Dermatol 2012; 51: 1: 104—110.
27. *Hultsh T., Kapp A.J.* Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. Dermatology 2005; 211: 2: 174—187.
28. *Allen A., Siegfried E., Silverman R. et al.* Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. Arch Dermatol 2001; 137: 747—750.
29. *Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D.* Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis — an update on safety issues. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10: 3: 167—172.
30. *Thaçi D., Salgo R.* Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. Clin Dermatol 2010; 28: 1: 52—56.
31. *Allerano F.M., Wentworth C.E., Arana A. et al.* Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2007; 127: 808—816.
32. *Margolis D.J., Hoffstad O., Bilker W.* Lack of assotiation between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. Dermatol 2007; 214: 289—295.
33. *Hui R.L., Lide W., Chan J. et al.* Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. Ann Pharmacother 2009; 43: 1956—1963.
34. *Olesen A., Engholm G., Storm H. et al.* The risk of cancer among patients previously hospitalized for atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2005; 125: 445—449.
35. *Schneeweiss S., Doherty M., Zhu S. et al.* Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, andrisk of lymphoma. Dermatol 2009; 219: 7—21.
36. *Fleischer A.B., Ling M., Eichenfield L. et al.* Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 4: 562—570.
37. *Lubbe J., Pournaras C.C., Saurat J.H.* Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0,1% tacrolimus ointment. Dermatol 2000; 201: 249—251.
38. *Wetzel S., Wollenberg A.* Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. Eur J Dermatol 2004; 14: 73—74.
39. *Kalavala M., Dohil M.A.* Calcineurin inhibitors in pediatric atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol 2011; 12: 1: 15—24.
40. *Pournaras C.C., Lubbe J., Saurat J.H.* Staphylococcal colonization in atopic dermatitis treatment with topical tacrolimus (Fk506). J Invest Dermatol 2001; 116: 480—481.
41. *Remitz A., Kyllonen H., Granlund H. et al.* Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 196—197.
42. *Stiehm E.R., Roberts R.L., Kaplan M.S. et al.* Pneumococcal seroconversion after vaccination for children with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 206—213.
43. *Hofman T., Cranswick N., Kuna P. et al.* Tacrolimus ointment does not affect the immediate response to vaccination, the generation of immune memory, or humoral and cell-mediated immunity in children. Arch Dis Child 2006; 91: 11: 905—910.

Поступила 22.10.12