

Комплексная терапия хронических аллергодерматозов

А.С. Стадникова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>, tonya-st@yandex.ru

Г.А. Новик³, <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>, ga_novik@mail.ru

Г.Э. Баграмова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>, bagramovaga@mail.ru

А.С. Воробьева², <https://orcid.org/0000-0002-2425-9346>, dr.alex@bk.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Атопический дерматит – воспалительное заболевание кожи, наиболее часто встречающееся среди детей, но также распространенное и у взрослых. Заболевание характеризуется как хроническое, однако только 20% детей страдают тяжелой формой атопического дерматита, тогда как другие 80% к 8 годам и раньше достигают многолетней ремиссии. В статье представлены основные сведения об атопическом дерматите, включая статистические эпидемиологические и патогенетические данные, сделаны акценты на проблемах качества жизни и стероидофобии больных. Известно, что в лечении атопического дерматита нередко используют сложные схемы терапии. В статье освещены подходы к тактике выбора наружной терапии согласно Европейским рекомендациям по лечению атопического дерматита 2018 г. Несмотря на то что топические ингибиторы кальциневрина появились около 15 лет назад, эта группа препаратов занимает главное место в лечении атопического дерматита благодаря выраженному противовоспалительному механизму действия со стероидсберегающим эффектом. В обзоре представлены основные механизмы действия топических ингибиторов кальциневрина и их влияние на барьерную функцию кожи. Представлены данные литературы по доказанной эффективности и высокому профилю безопасности самого первого препарата из группы топических ингибиторов кальциневрина – такролимуса. В статье авторы описали примеры успешного применения препарата такролимуса, способного подавлять активацию Т-лимфоцитов и снижать выработку провоспалительных цитокинов, у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, а также с другими хроническими аллергодерматозами. Применение препарата такролимус в представленных клинических случаях привело к уменьшению выраженности субъективных и объективных симптомов воспалительных заболеваний кожи.

Ключевые слова: атопический дерматит, топические ингибиторы кальциневрина, такролимус, барьерная функция, кожа, противовоспалительное действие, стероидсберегающий эффект

Для цитирования: Стадникова А.С., Новик Г.А., Баграмова Г.Э., Воробьева А.С. Комплексная терапия хронических аллергодерматозов. *Медицинский совет.* 2023;17(2):105–112. <https://doi.org/10.21518/ms2022-040>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination therapy for managing chronic allergic dermatoses

Antonina S. Stadnikova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>, tonya-st@yandex.ru

Gennady A. Novik³, <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>, ga_novik@mail.ru

Gayaneh E. Bagramova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>, bagramovaga@mail.ru

Alexandra S. Vorobeva², <https://orcid.org/0000-0002-2425-9346>, dr.alex@bk.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Bashlyeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is an inflammatory skin disease that is most frequently occurred in children, but also common in adults. The disease is characterized as chronic, but only 20% of children have severe atopic dermatitis, while the other 80% achieve a long-term remission by the age of 8 and earlier. The article summarizes the main details about atopic dermatitis including statistical epidemiological and pathogenetic data, and places special emphasis on the issues of patients' quality of life and steroidophobia. It is known that combination treatment regimens are often used in the treatment of atopic dermatitis. The article highlights approaches to the tactics of choosing topical therapy according to the European guidelines for the treatment of atopic dermatitis 2018. Despite the fact that topical calcineurin inhibitors were made available for the treatment about 15 years ago, this group of drugs take the lead in the treatment of atopic dermatitis due to a pronounced anti-inflammatory mechanism of action with a steroid-sparing effect. The review presents the main mechanisms of action of topical calcineurin inhibitors and their effect on the skin's barrier function. Literature data on the proven efficacy and high safety profile of Tacrolimus, the very first drug from the

topical calcineurin inhibitor group, are presented. In the article, the authors described examples of the successful use of Tacrolimus, which can suppress the T-lymphocyte activation and reduce the production of pro-inflammatory cytokines in patients with moderate to severe atopic dermatitis, as well as with other chronic allergic dermatoses. The use of Tacrolimus in the presented clinical cases led to a reduction of severity of subjective and objective symptoms of the inflammatory skin diseases.

Keywords: atopic dermatitis, topical calcineurin inhibitors, Tacrolimus, barrier function, skin, anti-inflammatory effect, steroid-sparing effect

For citation: Stadnikova A.S., Novik G.A., Bagramova G.E., Vorobeva A.S. Combination therapy for managing chronic allergic dermatoses. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(2):105–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-040>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – воспалительное заболевание кожи, наиболее часто встречающееся среди детей, но также довольно распространенное у взрослых [1]. Данные статистики свидетельствуют о том, что во всем мире АД страдают 20% детей, а среди взрослых этот показатель составляет 2–8% [2]. Заболевание характеризуется как хроническое, однако только 20% детей страдают тяжелой формой АД, тогда как другие 80% к 8 годам и раньше достигают многолетней ремиссии [3, 4]. Типичным симптомом АД является постоянный выраженный зуд, который приводит к нарушению сна и увеличению риска вторичного инфицирования кожи [5, 6]. Поскольку лечение АД включает в себя сложные схемы терапии и коррекцию повседневного образа жизни, заболевание может оказывать неоспоримое влияние на качество жизни как пациента, так и его семьи [7].

Патогенез АД обусловлен множеством факторов, включая дефекты кожного барьера, измененный микробиом кожи, нарушение регуляции врожденного и дефекты приобретенного иммунного ответа с доминированием реакций иммунитета 2-го типа [8, 9]. К основным факторам риска, предрасполагающим к развитию АД, можно отнести: положительный семейный анамнез по атопии и мутации в гене филаггрина, приводящие к потере его функции [10]. В клинических рекомендациях по лечению АД, выпущенных Европейской академией дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology) в апреле 2018 г., сказано, что в большинстве случаев устранение факторов, обостряющих заболевание, правильный уход за кожей и использование топических лекарственных препаратов позволяют успешно справиться с АД [11].

ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Топические глюкокортикостероидные препараты (ТГКС) являются препаратами первой линии терапии обострения АД, т. к. обеспечивают более быстрые эффекты, ведущие к уменьшению воспаления и зуда [12, 13]. Мощность и лекарственная форма ТГКС должны зависеть от возраста пациента, тяжести заболевания, места поражения, предпочтений пациента и стоимости [12]. ТГКС со слабой активностью лучше всего подходят для легких форм заболевания и для нанесения на чувствительные

области, такие как лицо, паховая или подмышечная области [13]. ТГКС с умеренной активностью подходят для большинства других поверхностей тела [14]. Повторное применение ТГКС при рецидивирующем течении АД сопряжено с риском развития серьезных побочных реакций: местных (атрофия кожи, стрии, телеангиэктазии, вторичное инфицирование, акне) и системных (надпочечниковая недостаточность). Клинические исследования подтверждают: чем сильнее действует кортикостероидный препарат, тем больше у него побочных реакций [15]. Это приводит к тому, что довольно значительное количество пациентов (около 75%) опасаются применять ТГКС, а 24% из них не соблюдают режим их применения [16].

Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), включающие 0,1% мазь такролимуса, 0,03% мазь такролимуса и 1% крем пимекролимуса, были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2000–2001 гг. в качестве препаратов второй линии для местной терапии АД. Препарат такролимус является одним из первых средств из группы местных иммуномодуляторов, разработанных учеными для лечения АД. Механизм его действия основан на ингибировании кальциневрин-зависимой активации Т-клеток путем связывания с FKBP-12, который ингибирует кальциневрин, приводя к блокаде передачи сигнала в Т-лимфоцитах и в конечном итоге блокируя выработку провоспалительных цитокинов [17]. В многоплановом механизме действия такролимуса также следует отметить его ингибирующее влияние на высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и эозинофилов [12, 18]. В настоящий момент имеются ограниченные данные, показывающие, что ингибиторы кальциневрина не только подавляют активацию Т-лимфоцитов, но и оказывают влияние на кератиноциты. Кальций является триггером переключения пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, в котором принимает непосредственное участие кальций / кальмодулинзависимая фосфатаза. Ученые показали, что обработка кератиноцитов мыши одним из первых ингибиторов кальциневрина циклоспорином А подавляла экспрессию дифференцировочных маркеров [19]. Соответственно, основное действие ТИК при терапии АД может быть связано больше с репарацией кожного барьера, чем с действием на Т-лимфоциты. Показано, что препарат такролимус у больных АД повышает резистентность к патогенам, снижает обсемененность кожи *Staphylococcus aureus*,

причем тормозящий эффект отмечен в 1-ю нед. от начала терапии (известно, что ТГКС снижают уровень *S. aureus* лишь через 2 нед. от начала их применения) [20].

Результаты многочисленных клинических исследований показали высокий профиль безопасности и доказанную эффективность использования такролимуса при лечении АД у детей и взрослых [21–24]. В исследованиях такролимус показал такую же эффективность, как и ТГКС III–V классов активности согласно Американской классификации топических ГКС при лечении АД на коже туловища и конечностях и более высокую эффективность, чем более слабые ТГКС VI или VII классов активности при лечении АД на коже лица и шеи [25]. В отличие от ТГКС препарат такролимус не тормозит синтез коллагена и тем самым не вызывает атрофию кожи [26]. Результаты многочисленных фармакокинетических исследований такролимуса у детей и взрослых также свидетельствуют о его минимальной абсорбции в системный кровоток. Так, концентрация такролимуса была ниже порогового значения (<0,5 нг/мл) в 75–90% исследованных образцах крови больных АД [27].

В настоящее время такролимус показан для лечения среднетяжелой и тяжелой степени тяжести АД у взрослых и у детей старше 2 лет, пимекролимус – при слабой и умеренной степени тяжести АД у детей старше 3 мес. [12]. В 2011 г. в Канаде и Европе такролимус был одобрен в качестве поддерживающей терапии для пациентов с рецидивирующим течением АД¹. В Европейских рекомендациях по лечению АД от 2018 г. сказано, что выбор в пользу ТИК при наружной терапии АД должен происходить в следующих случаях:

- при длительной поддерживающей терапии АД;
- при долгосрочном применении лекарственного средства на деликатных участках тела (веки, периоральная и генитальная области, подмышечные впадины, паховые складки);
- у пациентов, не отвечающих на применение ТГКС;
- при стероидиндуцированной атрофии;
- у больных со стероидофобией и при стероидсберегающей терапии [28, 29].

Ученые рассматривают возможные варианты комбинированного применения ТГКС и ТИК как последовательно, так и в сочетании для наружной терапии АД [30]. В японском исследовании с участием 17 пациентов с тяжелым течением АД применение топического бетаметазона пропионата в течение 4 нед. с последующим использованием такролимуса показывало более выраженное улучшение в виде регресса лихенизаций и хронических папулезных элементов, чем ТГКС и смягчающая терапия [31].

Учитывая выраженный противовоспалительный эффект, иммуномодулирующий механизм действия и высокий профиль безопасности, ТИК могут быть эффективны для лечения широкого спектра воспалительных заболеваний кожи, при которых объединяющим признаком служит принципиальное участие клеток иммунной системы в патогенезе. К ним относятся: инверсный

псориаз, вульгарный псориаз, при локализации на коже лица, гениталий, контактный или контактно-аллергический дерматит, хронический дерматит кистей, витилиго, розацеа, себорейный дерматит, очаговая алопеция, красный плоский лишай, склероатрофический лихен, бляшечная склеродермия [32, 33]. Многочисленные клинические исследования показали эффективность применения ТИК офф-лейбл при многих воспалительных заболеваниях кожи. Согласно данным литературы, ТИК показали эффективность при лечении себорейного дерматита кожи лица, сопоставимую с топическими ГКС и антимикотиками [34]. Такролимус показал умеренную эффективность для терапии кожной формы красной волчанки. В исследовании A. Kuhn et al. на 30 больных было показано, что терапия двух ограниченных участков 0,1% мазью такролимус дважды в день в течение 12 нед. снижала отек, эритему, улучшала состояние кожи по сравнению с группой плацебо [35]. Однако эффект наблюдался транзиторный и исчезал на 3-м мес. лечения. Эффективность применения такролимуса при лечении аллергического контактного дерматита, вызванного различными аллергенами, подтверждается 3 двойными слепыми рандомизированными контролируемые исследованиями [36–38] и 2 сравнительными исследованиями с ТГКС [39, 40]. В исследовании G. Müller et al. такролимус показал эффективность в монотерапии кератоконъюнктивита [41]. В исследовании приняли участие 24 больных тяжелой формой сезонного кератоконъюнктивита, получавших монотерапию такролимусом (0,03%) или комбинацию такролимуса с глазными каплями олопатадина. Результаты лечения показали равную эффективность монотерапии и комбинированной терапии на основе такролимуса [42]. Эффективность такролимуса в лечении витилиго подтверждена контролируемым плацебо, рандомизированным клиническим исследованием двойного слепого метода, при котором поддерживающая терапия (2 раза в нед.) 0,1% мазью такролимус позволила снизить долю повторной депигментации кожи с 40% в контрольной группе до 10% в группе такролимуса [43].

В 2015 г. фармацевтическая компания «АКРИХИН» выпустила препарат Такропик, который относится к группе ТИК и имеет действующее вещество такролимус. Такропик одобрен для применения в виде 0,1% мази у взрослых и подростков старше 16 лет и 0,03% мази у детей в возрасте от 2 до 16 лет для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АД в случае его резистентности к иным средствам наружной терапии или наличия противопоказаний к таковым. Такропик отличается от других препаратов такролимуса наличием в его составе гидрофильной основы. Предлагаемая композиция имеет оптимальную дисперсность и равномерное распределение активного вещества, что обеспечивает максимальный терапевтический эффект и неизменность состава при хранении. Гидрофильная лекарственная форма позволяет применять препарат при острых и подострых воспалительных процессах, на очагах воспалительной инфильтрации, гиперемии и отека. Такропик за счет эффекта дополнительного увлажнения имеет преимущества при длительном применении

¹ Leo Pharma Inc. Protopic (tacrolimus) product monograph. Available at: <http://www.leo-pharma.ca/Home/Products.aspx>.

препарата, возможность его использования практически на любых участках кожного покрова, что повышает приверженность больных к лечению.

Приводим собственные клинические наблюдения применения препарата Такропик в ступенчатой терапии хронических аллергодерматозов у детей и взрослых.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент К., 16 лет, обратился в ДГКБ имени З.А. Башляевой 02.09.2022 с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже туловища, сопровождаемых интенсивным зудом. При уточнении анамнеза, пациент болен АД с раннего детского возраста, кожный процесс носит рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений около 2 раз в год. Одни из причин обострений – нервно-эмоциональное перенапряжение и занятия физической культурой. Пациент неоднократно проходил стационарное лечение, получал короткие курсы системных ГКС, стандартную наружную противовоспалительную, антигистаминную и десенсибилизирующую терапию с кратковременным положительным эффектом. Кроме того, периодически наблюдалось вторичное инфицирование кожных высыпаний, ввиду которого пациент получала внутрь и наружно антибактериальные препараты с положительным эффектом.

При осмотре у пациента на коже груди, локтевых сгибов отмечались очаги эритемы и с папулами ярко-розового цвета с нечеткими границами, мелко-пластинчатым шелушением на поверхности, множественными эскориациями, покрытыми серозными корочками (рис. 1).

Отмечались выраженная сухость кожных покровов, лихенификация кожи шеи, локтевых сгибов и подколенных ямок. У пациента были выражены складки Денни-Моргана, периорбитальная пигментация и бледность носогубного «треугольника». Основной субъективной жалобой пациента являлся выраженный зуд в области высыпаний, оценка по шкале SCORAD составляла 48 баллов.

● **Рисунок 1.** Эритема, лихенификация, эскориации на коже локтевых сгибов у пациента с атопическим дерматитом

● **Figure 1.** Erythema, lichenification, excoriations on the skin of the bends of elbow in a patient with atopic dermatitis



Пациенту был выставлен следующий диагноз: «Атопический дерматит, среднетяжелой степени тяжести, хроническое рецидивирующее течение». Больному была рекомендована комплексная терапия с использованием крема метилпреднизолона ацепонат в течение 14 дней с последующим применением мази Такропик 0,1% 2 раза в день. Уменьшение выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания было заметно по прошествии 3 нед. Объективно на коже локтевых сгибов отмечались очаги эритемы светло-розового цвета с нечеткими границами, единичными эрозиями на поверхности, была выражена лихенификация (рис. 2), оценка SCORAD составила 18 баллов.

Спустя 3 нед. ежедневного применения мази Такропик 0,1% было рекомендовано перейти на режим через день (3 раза в нед.) в течение 4 нед. с последующим использованием препарата 1–2 раза в нед. в течение 3 мес. Эмоленты с плотной текстурой были рекомендованы для постоянного применения на всю кожу туловища.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент С., 50 лет, обратился к дерматологу ДГКБ имени З.А. Башляевой 02.10.2022 с жалобами на наличие высыпаний на коже лица и ушных раковин, сопровождающихся интенсивным зудом. Из анамнеза известно, что с раннего детского возраста пациент страдает атопическим дерматитом. Кожный процесс носил рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений. Пациент обращался к аллергологу, при обследовании была выявлена поливалентная сенсibilизация к респираторным аллергенам. Неоднократно проходил стационарное лечение с назначением коротких курсов системных ГКС, стандартной наружной противовоспалительной, антигистаминной и десенсибилизирующей терапии с положительным эффектом. В подростковом возрасте пациент отметил развитие стойкой ремиссии кожного

● **Рисунок 2.** Пациент К. через 21 день от начала терапии мазью Такропик 0,1%

● **Figure 2.** Patient K. 21 days after initiation of therapy with Tacropic 0.1% ointment



процесса. В сентябре 2022 г. пациент отметил появление высыпаний на коже ушных раковин. Указать причину появления высыпаний не может. Обращался к дерматологу, был выставлен диагноз «Рожистое воспаление», рекомендованы системные и наружные антибактериальные препараты без положительного эффекта. В последующем высыпания распространились на кожу щек, шеи, появился выраженный зуд.

При осмотре у пациента на коже ушных раковин, шеи, щек отмечались очаги эритемы и папулы ярко-розового цвета, эрозии с серозно-геморрагическими корочками, эксфолиации. На коже ретроаурикулярной области отмечались очаги эритемы светло-розового цвета, неправильной формы с четкими границами, неглубокие трещины, покрытые геморрагическими корочками (рис. 3).

Пациенту был выставлен следующий диагноз: «Атопический дерматит, взрослая форма, в стадии неполной ремиссии. Микробная экзема кожи лица и ушных раковин». Больному была рекомендована комплексная терапия с однократным введением раствора Бетаметазона дипропионат 1,0 мл в/м, использованием комбинированного крема, содержащего Бетаметазона дипропионат, Гентамицина сульфат и Клотримазол, в течение 7 дней с последующим применением мази Такропик 0,1% 2 раза в день. Уменьшение выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания было заметно по прошествии 3 нед. Объективно на коже шеи, ушных раковин отмечались очаги эритемы светло-розового цвета, покрытые единичными серозными корочками (рис. 4), зуд отсутствовал.

Спустя 3 нед. ежедневного применения мази Такропик 0,1% было рекомендовано перейти на режим через день (3 раза в нед.) в течение 3 нед. Эмоленты с легкой текстурой были рекомендованы на протяжении всего курса лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент А., 17 лет, был госпитализирован в педиатрическое отделение ДГКБ имени З.А. Башляевой 02.08.2022 с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже лица, туловища, сопровождаемые интенсивным зудом. При уточнении анамнеза выяснилось, что первые проявления АД были отмечены в младенческом возрасте при попытке матерью ввести прикорм. Кожный процесс носит рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений. Пациент неоднократно проходил стационарное лечение, получал короткие курсы системных ГКС, стандартную наружную противовоспалительную терапию, антигистаминную и десенсибилизирующую терапию с кратковременным положительным эффектом. В возрасте 6 лет у пациента был дебют аллергического ринита. При обследовании у врача-аллерголога была выявлена бытовая, грибковая, эпидермальная и пыльцевая аллергия.

При осмотре у пациента на коже груди, шеи, локтевых сгибов, подколенных ямок, внутренней поверхности лучезапястных суставов отмечались очаги эритемы

● **Рисунок 3.** Папулы, эксфолиации, трещины на коже щек, ушных раковин и ретроаурикулярной области у пациента с контактно-аллергическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией

● **Figure 3.** Papules, excoriations, cracks on the skin of cheeks, auricles and retroauricular area in a patient with allergic contact dermatitis complicated by secondary infection



● **Рисунок 4.** Пациент С. через 21 день от начала терапии мазью Такропик 0,1%

● **Figure 4.** Patient S. 21 days after initiation of therapy with Tacropic 0.1% ointment



ярко-розового цвета с четкими границами, мелкопластинчатым шелушением на поверхности, множественными эксфолиациями, покрытыми серозными корочками (рис. 5).

Отмечались выраженная сухость кожных покровов, усиление кожного рисунка в области локтевых сгибов, подколенных ямок, шеи, внутренней поверхности лучезапястных суставов. Выражены складки Денни–Моргана 2-й степени, ретроаурикулярные трещины. Основной субъективной жалобой пациента являлся выраженный зуд в области высыпаний, оценка по шкале SCORAD составила 58 баллов. По результатам лабораторных исследований были определены следующие показатели: в клиническом анализе крови – эозинофилы 12%, IgE общий – 500,5 МЕ/мл.

- **Рисунок 5.** Эритема, лихенификация, эксфолиации на коже локтевых сгибов, внутренней поверхности лучезапястных суставов, груди, шеи у пациента с atopическим дерматитом
- **Figure 5.** Erythema, lichenification, excoriations on the skin of the bends of elbow in a patient with atopic dermatitis



- **Рисунок 6.** Пациент А. через 21 день от начала терапии мазью Такропик 0,1%
- **Figure 6.** Patient A. 21 days after initiation of therapy with Tacropic 0.1% ointment



Пациенту был выставлен следующий диагноз: «Атопический дерматит, среднетяжелой степени тяжести, хроническое рецидивирующее течение, вторичное инфицирование. Аллергический ринит персистирующего течения. Бытовая, эпидермальная, пыльцевая, грибковая сенсибилизация». Больному была рекомендована комплексная терапия с назначением комбинированного крема,

содержащего Бетаметазона дипропионат, Гентамицина сульфат и Клотримазол в течение 14 дней с последующим применением мази Такропик 0,1% 2 раза в день. Уменьшение выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания было заметно по прошествии 3 нед. Объективно на коже груди, шеи, локтевых сгибов, внутренней поверхности лучезапястных суставов отмечались очаги эритемы светло-розового цвета с нечеткими границами, единичными эрозиями на поверхности, покрытыми серозными корочками, очаги поствоспалительной депигментации. Отмечались сухость кожных покровов, незначительная лихенизация области локтевых сгибов, шеи, внутренней поверхности лучезапястных суставов (рис. 6).

Оценка индекса SCORAD составила 25 баллов. Спустя 3 нед. ежедневного применения мази Такропик 0,1% было рекомендовано перейти на режим через день (3 раза в нед.) в течение 4 нед. с последующим использованием препарата 1–2 раза в нед. в течение 3 мес. Эмоленты с плотной текстурой были рекомендованы для постоянного применения на всю кожу туловища.

Таким образом, представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность мази Такропик в комплексной терапии хронических аллергодерматозов. За 3 нед. использования мази Такропик после короткого курса топических и/или системных ГКС был достигнут быстрый результат в отношении снижения индекса SCORAD при АД и уменьшении субъективных и объективных симптомов при микробной экземе, который сохранялся в дальнейшем на протяжении всего курса наблюдения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление топических ингибиторов кальциневрина около 15 лет назад стало прорывом в противовоспалительной терапии АД [44]. Анализ российских и зарубежных публикаций позволяет сделать вывод о высокой эффективности и безопасности ТИК в лечении не только АД, но и других хронических аллергодерматозов, при которых объединяющим признаком служит принципиальное участие клеток иммунной системы в патогенезе. У отечественного аналога препарата такролимус есть преимущество в виде гидрофильной лекарственной формы в его основе, что позволяет рассматривать препарат Такропик в качестве оптимального топического средства для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АД. Следует отметить, что комплексный подход к терапии хронических аллергодерматозов с постепенным переходом на ТИК позволяет повысить эффективность лечения в период обострения, избежать нежелательных эффектов, существенно уменьшить системную фармакологическую нагрузку, достичь стойкой, длительной ремиссии и в конечном счете значительно улучшить качество жизни таких пациентов.



Поступила / Received 26.12.2022
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2023
Принята в печать / Accepted 17.02.2023

Список литературы / References

1. Глухова Е.А., Мухортых В.А., Тамразова О.Б., Таганов А.В., Ревякина В.А. Предикторы тяжелого течения атопического дерматита. *Вопросы питания*. 2022;91(1):76–85. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-76-85>.
Glukhova E.A., Mukhortykh V.A., Tamrazova O.B., Taganov A.V., Revyakina V.A. Predictors of severe course of atopic dermatitis. *Voprosy Pitaniia*. 2022;91(1):76–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-76-85>.
2. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Kaiser J.D., Hebert A.A. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0607-9>.
3. Mancini A.J., Kaulback K., Chamlin S.L. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(1):1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2007.00572.x>.
4. Kim J.P., Chao L.X., Simpson E.L., Silverberg J.I. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):681–687. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028>.
5. Boguniewicz M., Fonacier L., Guttman-Yassky E., Ong P.Y., Silverberg J., Farrar J.R. Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):10–22.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.039>.
6. Sayaseng K.Y., Vernon P. Pathophysiology and management of mild to moderate pediatric atopic dermatitis. *J Pediatr Health Care*. 2018;32(2):S2–S12. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2017.10.002>.
7. Pustišek N., Živković M.V., Šitum M. Quality of life in families with children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(1):28–32. <https://doi.org/10.1111/pde.12698>.
8. Kuo I.H., Yoshida T., De Benedetto A., Beck L.A. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):266–278. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1563>.
9. Boguniewicz M., Leung D.Y.M. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*. 2011;242(1):233–246. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01027.x>.
10. Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>.
11. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS) Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
12. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
13. Kapur S., Watson W., Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(2):52. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0281-6>.
14. Rath S.K., D'Souza P. Rational and ethical use of topical corticosteroids based on safety and efficacy. *Indian J Dermatol*. 2012;57(4):251–259. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.97655>.
15. Hughes J., Rustin M. Corticosteroids. *Clin Dermatol*. 1997;15(5):715–721. [https://doi.org/10.1016/s0738-081x\(97\)00020-5](https://doi.org/10.1016/s0738-081x(97)00020-5).
16. Charman C.R., Morris A.D., Williams H.C. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):931–936. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03473.x>.
17. Nghiem P., Pearson G., Langley R.G. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(2):228–241. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.120942>.
18. Reitamo S. Tacrolimus: a topical immunomodulatory therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3):445–448. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.113521>.
19. Santini M.P., Talora C., Seki T., Bolgan L., Dotto G.P. Cross talk among calcineurin, Sp1/Sp3, and NFAT in control of p21(WAF1/CIP1) expression in keratinocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(17):9575–9580. <https://doi.org/10.1073/pnas.161299698>.
20. Remitz A., Kyllönen H., Granlund H., Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):196–197. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.112131>.
21. Boguniewicz M., Fiedler V.C., Raimer S., Lawrence I.D., Hanifin J.M. A randomized, vehicle controlled trial of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4):637–644. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(98\)70281-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70281-7).
22. Hanifin J.M., Ling M.R., Langley R., Breneman D., Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1):S28–38. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.109810>.
23. Paller A., Eichenfield L.F., Leung D.Y.M., Steward D., Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1):S47–57. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.109813>.
24. Soter N.A., Fleischer A.B., Webster G.F., Monroe E., Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1):S39–46. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.109817>.
25. Frankel H.C., Qureshi A.A. Comparative Effectiveness of Topical Calcineurin Inhibitors in Adult Patients with Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(2):113–123. <https://doi.org/10.2165/11597780-000000000-00000>.
26. Reitamo S., Rissanen J., Remitz A., Granlund H., Erkkö P., Elg P. et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol*. 1998;111(3):396–398. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00323.x>.
27. Undre N.A., Moloney F.J., Ahmadi S., Stevenson P., Murphy G.M. Skin and systemic pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *British J Dermatol*. 2009;160(3):665–669. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08974.x>.
28. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
29. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
30. Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E., Cordoro K.M., Berger T.G., Bergman J.N. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327–349. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.030>.
31. Nakahara T., Koga T., Fukagawa S., Uchi H., Furue M. Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2004;31(7):524–528. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2004.tb00548.x>.
32. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. 748 с. Режим доступа: https://www.cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf.
Kubanov A.A., Kubanov A.A., Samtsov A.V., Araviyskaya E.R. *Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted diseases*. 5th ed., Moscow: Delovoy ekspres; 2016. 748 p. (In Russ.) Available at: https://www.cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf.
33. Sugarman J.H., Fleischer A.B., Feldman S.R. Off-label prescribing in the treatment of dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):217–223. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.120469>.
34. Gupta A.K., Versteeg S.G. Topical treatment of facial seborrheic dermatitis: a systematic review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(2):193–213. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0232-2>.
35. Kuhn A., Gensch K., Haust M., Schneider S.W., Bonsmann G., Gaebelin-Wissing N. et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):54–64. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.03.037>.
36. Saripalli Y.V., Gadzia J.E., Belsito D.V. Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of nickel-induced allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(3):477–482. [https://doi.org/10.1067/s0190-9622\(03\)01826-7](https://doi.org/10.1067/s0190-9622(03)01826-7).
37. Pacor M.L., Di Lorenzo G., Martinelli N., Mansueto P., Friso S., Pellitteri M.E. et al. Tacrolimus ointment in nickel sulphate-induced steroid-resistant allergic contact dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(6):527–531. <https://doi.org/10.2500/aap.2006.27.2915>.
38. Belsito D., Wilson D.C., Warshaw E., Fowler J., Ehrlich A., Anderson B. et al. A prospective randomized clinical trial of 0.1% tacrolimus ointment in a model of chronic allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(1):40–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.03.025>.
39. Katsarou A., Makris M., Papagiannaki K., Lagogianni E., Tagka A., Kalogeromitros D. Tacrolimus 0.1% vs mometasone furoate topical treatment in allergic contact hand eczema: a prospective randomized clinical study. *Eur J Dermatol*. 2012;22(2):192–196. <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1615>.

40. Alomar A., Puig L., Gallardo C.M., Valenzuela N. Topical tacro limus 0.1% ointment (Protopic®) reverses nickel contact der matitis elicited by allergen challenge to a similar degree to mometasone furoate 0.1% with greater suppression of late erythema. *Contact Dermatitis*. 2003;49(4):185–188. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.0217.x>.
41. Müller G.G., José N.K., de Castro R.S. Topical tacrolimus 0,03% as sole therapy in vernal keratoconjunctivitis: a randomized double-masked study. *Eye Contact Lens*. 2014;40(2):79–83. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000001>.
42. Матушевская Е.В., Коцарева О.Д., Матушевская Ю.И., Свищевская Е.В. Поддерживающая терапия при atopическом дерматите у взрослых и детей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(4):14–20. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716414-20>.
43. Cavalie M., Ezzedine K., Fontas E., Montaudie H., Castela E., Bahadoran P. et al. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0,1% tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):970–974. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.527>.
44. Luger T., Boguniewicz M., Carr W., Cork M., Deleuran M., Eichenfield L. et al. Pimecrolimus in atopie dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(4):306–315. <https://doi.org/10.1111/pai.12331>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Стадникова Антонина Сергеевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; tonya-st@yandex.ru

Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И.М. Воронцова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ga_novik@mail.ru

Баграмова Гаянэ Эрнстовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; bagramovaga@mail.ru

Воробьева Александра Сергеевна, к.м.н., заведующая 1-м педиатрическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; dr.alex@bk.ru

Information about the authors:

Antonina S. Stadnikova, Cand. Sci. (Med.), STD and Skin Specialist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Teaching Assistant, Department of Dermatovenerology with Cosmetology Course, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; tonya-st@yandex.ru

Gennady A. Novik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; 4 ga_novik@mail.ru

Gayaneh E. Bagramova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenerology with Cosmetology Course, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; bagramovaga@mail.ru

Alexandra S. Vorobeve, Cand. Sci. (Med.), Head of Paediatrics Department No 1, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; dr.alex@bk.ru