

Современные принципы противовоспалительной терапии атопического дерматита средней и тяжелой степеней у детей

© О.Н. ЗАЙНУЛЛИНА¹, З.Р. ХИСМАТУЛЛИНА¹, Д.В. ПЕЧКУРОВ²

¹Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия;

²Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия

РЕЗЮМЕ

Основным звеном лечения atopического дерматита (АтД) у детей является наружная терапия, направленная на купирование воспаления, зуда, повышение барьерной функции кожи и нормализацию психоэмоционального состояния ребенка.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность комплексного применения негалогеенизированного топического глюкокортикостероида и иммуномодулятора местного действия для лечения АтД у детей.

Материал и методы. Под наблюдением находились 30 детей 2—12 лет с АтД средней и тяжелой степеней в стадии обострения. Началась стандартная системная и местная ступенчатая терапия: метилпреднизолона ацепонат с керамидами 1 раз в сутки в течение 5 дней, далее ингибитор кальциневрина 0,03% такролимус 2 раза в день в течение 2 нед. Проводилась оценка терапии до лечения, через 2 и 4 нед от его начала с помощью индекса SCORAD, опросника дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), показателя увлажненности кожи в очагах поражения.

Результаты. Комплексное лечение, включающее последовательное применение указанных препаратов у детей с АтД, является высокоэффективным методом, что подтверждается редукцией индексов SCORAD в 4,3 раза (61,7 и 14,2 балла; $p<0,01$), ДИКЖ в 2,9 раза (21,1 и 7,3 балла; $p<0,05$), увеличением показателя корнеометрии в 2,6 раза (18,2 и 47,1 ед.; $p<0,05$).

Вывод. Результатом комплексного лечения АтД средней и тяжелой степеней в виде последовательного применения указанных препаратов стала положительная трансформация клинической картины заболевания.

Ключевые слова: atopический дерматит, дети, наружное лечение, местные глюкокортикостероиды, топические блокаторы кальциневрина.

Зайнуллина О.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6366-3595>

Хисматуллина З.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>

Печкуров Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5869-289>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Зайнуллина О.Н., Хисматуллина З.Р., Печкуров Д.В. Современные принципы противовоспалительной терапии atopического дерматита средней и тяжелой степеней у детей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(3):299–305. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918031299>

Modern principles of anti-inflammatory therapy of moderate and severe atopic dermatitis in children

© О.Н. ZAINULLINA¹, Z.R. KHISMATULLINA¹, D.V. PECHKUROV²

¹Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia, Ufa, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia

ABSTRACT

The main link in the treatment of atopic dermatitis in children is an external therapy aimed at relieving inflammation, itching, increasing the barrier function of the skin and normalizing the psycho-emotional state of the child.

Objective — the study of efficacy and safety of integrated application non-halogenated topical glucocorticosteroid and local immunomodulator for the treatment of atopic dermatitis in children.

Material and methods. 30 children aged from 2 to 12 years with the acute stage of moderate and severe atopic dermatitis were under observation. Standard systemic therapy and locally — step therapy were prescribed: methylprednisolone aceponate with ceramides once a day for five days, followed by tacrolimus — calcineurin inhibitor 0.03% twice a day for two weeks. Evaluation of therapy was carried out before treatment, two and four weeks from its beginning using the SCORAD index, the CDLQI questionnaire, skin moisture level in the lesions.

Results. Complex treatment, including consistent use of these drugs in children with atopic dermatitis, is a highly effective method, as evidenced by the reduction of SCORAD indices 4.3 times ($p<0.01$) (61.7 and 14.2 points), CDLQI — 2.9 times (21.1 and 7.3 points) ($p<0.05$), an increase in the corneometry index 2.6 times (18.2 and 47.1 units) ($p<0.05$).

Conclusion. The result of complex treatment of moderate and severe atopic dermatitis with sequential use of these drugs was a positive transformation of the clinical picture of the disease.

Keywords: atopic dermatitis, children, external treatment, local glucocorticosteroids, topical calcineurin blockers.

Автор, ответственный за переписку: Зайнуллина О.Н. —
e-mail: olisenok@mail.ru

Corresponding author: Zainullina O.N. — e-mail: olisenok@mail.ru

Zainullina O.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6366-3595>
Khismatullina Z.R. — <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>
Pechkurov D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5869-289>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zainullina ON, Khismatullina ZR, Pechkurov DV. Modern principles of anti-inflammatory therapy of moderate and severe atopic dermatitis in children. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(3):299-305. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201918031299>

Атопический дерматит (АтД) остается актуальной междисциплинарной проблемой. Это связано с его высокой распространенностью, ростом заболеваемости, частым прогрессированием, а также наличием резистентных к терапии форм патологии [1].

Терапия АтД включает элиминационные мероприятия, подбор индивидуальной гипоаллергенной диеты, местную и при необходимости системную фармакотерапию, лечение сопутствующей патологии. Основным звеном лечения АтД у детей является наружная терапия, которая проводится с учетом стадии и тяжести заболевания, морфологии высыпаний и направлена на купирование воспаления, зуда, повышение барьерной функции кожи и нормализацию психоэмоционального состояния ребенка [2].

Традиционно основу наружного лечения АтД составляют местные или топические глюкокортикостероиды (ТГКС), активность которых связана с противовоспалительным, вазоконстрикторным, противоаллергическим и противозудным эффектами. Учитывая морфофункциональные изменения в коже больных АтД, их коррекция ТГКС патогенетически обоснована [3]. ТГКС являются препаратами первой линии для лечения обострений АтД средней и тяжелой степеней. Однако их длительное бесконтрольное применение может привести к развитию нежелательных побочных эффектов, таких как атрофия кожи, телеангиэктазии, гипертрихоз, присоединение вторичной инфекции, угнетение гипоталамо-гипофизарной системы [4].

Применение ТГКС коротким курсом оправдано для купирования острой стадии АтД, при этом их предпочтительно применять в утренние часы (что соответствует естественному биоритму местных стероидов и предупреждает нежелательные реакции), короткими курсами (не более 10–14 дней), с нанесением 1 раз в сутки на пораженные участки кожи [5].

При правильном выборе лекарственного средства и терапевтической схемы удастся минимизировать побочные эффекты ТГКС. Наиболее оптимальным профилем безопасности и более высокой лечебной эффективностью обладают препараты последнего поколения — нефторированные ТГКС с минимальным всасыванием и наименьшим риском побочных явлений [5, 6].

Одним из безопасных и эффективных препаратов является метилпреднизолона ацепонат — местный негалогенизированный синтетический ГКС IV поколения, зарекомендовавший себя как мощное противовоспалительное лекарство в программах острой и поддерживающей терапии АтД у младенцев и детей. При наружном применении метилпреднизолона ацепонат подавляет воспалительные и аллергические кожные реакции, уменьшает симптомы аллергического воспаления (покраснение, отек, зуд, боль); имеет улучшенный терапевтический индекс (увеличение потенции без пропорционального увеличения побочных эффектов) [7, 8].

Этот препарат не вызывает местных или системных побочных эффектов за счет минимальной системной абсорбции, быстрой и полной инактивации в организме. В связи с этим появилась возможность использовать его в течение длительного времени (у детей до 4 нед) и наносить на области с очень тонкой кожей (лицо, шея, межпальцевые промежутки, подмышечные и паховые складки, область гениталий). Кроме того, возможно наносить препарат 1 раз в сутки, что удобно для пациентов и обеспечивает комплаентность.

В настоящее время одним из самых современных ТГКС является препарат *Комфодерм К* с уникальным составом: метилпреднизолона ацепонат + керамиды (патент RU2482852). Керамиды в составе крема *Комфодерм К* способствуют восстановлению барьерной функции кожи, нормализации увлажненности, стимулируют клеточное обновление. Применение крема с оригинальной комбинацией активного ГКС и вспомогательного вещества (керамиды) обеспечивает противовоспалительное действие в сочетании с регенерирующим эффектом. Согласно международной классификации по степени активности *Комфодерм К* относится к 4-му классу (средней силы) ТГКС [9]. Важным качеством препарата является его селективность (активен только в очаге поражения, не влияет на здоровую кожу) [10].

Кроме ТГКС, в качестве альтернативы при терапии АтД с широким диапазоном тяжести применяют топические блокаторы кальциневрина, поскольку они эффективны для быстрого купирования зуда [11, 12]. В настоящее время существует два препара-

та этой группы — пимекролимус (1% крем) и такролимус (0,03 и 0,1% мазь). В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что такролимус значительно активнее, чем пимекролимус. В связи с этим такролимус показан для лечения АтД средней и тяжелой степеней, а пимекролимус — для лечения АтД легкой и средней степеней [13].

Обосновано применение такролимуса не только с целью купирования обострения АтД, но и в период ремиссии в качестве длительной противорецидивной терапии [14–16]. В настоящее время такролимус — единственный топический препарат из группы топических ингибиторов кальциневрина, рекомендованный в РФ для проведения поддерживающей терапии [1]. Длительность противорецидивного использования такролимуса обычно составляет 6–12 мес.

В рамках программы импортозамещения фармацевтическая компания АО «Акрихин» выпустила новый препарат — мазь *Такропик* (0,1 и 0,03% мазь такролимуса). Данный топический блокатор кальциневрина — высококачественная разработка российских специалистов, отличается от других препаратов такролимуса введением в его состав запатентованной гидрофильной основы (патент №RU 2538680C2) [17]. Среди наружных средств для лечения АтД *Такропик* занял достойное место в практике дерматологов, педиатров, аллергологов. При нанесении мази отсутствует ощущение жирности, липкости, тяжести на коже [10].

Такропик имеет преимущества при длительном применении за счет эффекта дополнительного увлажнения, возможности его использования практически на любых участках кожного покрова, что повышает приверженность лечению у больных. Гидрофильная лекарственная форма позволяет рассматривать препарат *Такропик* как оптимальное топическое средство для лечения АтД средней и тяжелой степеней у взрослых и детей старше 2 лет [18, 19].

Препарат *Такропик* наносят тонким слоем на пораженные участки кожи. Не следует наносить препарат на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки. Для лечения детей и подростков с 2 до 16 лет используют 0,03% мазь *Такропик* 2 раза в сутки в течение 3 нед. В дальнейшем препарат применяют 1 раз в сутки до полного очищения очагов поражения. Для профилактики у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями применяют поддерживающую терапию *Такропиком* 2 раза в неделю (проактивная терапия) в течение 6–12 мес на тех участках кожи, которые обычно поражаются при обострениях [10].

Цель нашего открытого наблюдательного несравнительного исследования — изучение эффективности и безопасности комплексного применения негалогенизированного ТГКС последнего поколения (метилпреднизолона ацепонат + керамида, *Комфодерм К*) и топического ингибитора кальциневрина (*Такропик*) для лечения АтД у детей.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 30 детей (12 (40%) мальчиков и 18 (60%) девочек) с АтД в возрасте от 2 до 12 лет. На момент начала исследования у всех пациентов отмечали обострение кожного процесса средней и тяжелой степеней с активными проявлениями в виде гиперемии, отека, наличием воспалительных папул и эскориаций. Основными жалобами пациентов были зуд и жжение кожи, нарушение сна, выраженные в различной степени.

Всем пациентам назначали стандартную системную терапию и местно-ступенчатую терапию: метилпреднизолона ацепонат + керамида (*Комфодерм К*) 1 раз в сутки в течение 5 дней, далее — ингибитор кальциневрина в виде мази такролимус (*Такропик* 0,03%) тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в день в течение 2 нед. В последующем с целью предупреждения новых обострений и продления периода ремиссии *Такропик* применяли 2 раза в неделю дополнительно еще 2 мес. Системная терапия включала гипосенсибилизирующие и антигистаминные препараты в возрастной дозировке. Исключалось системное применение ГКС, иммунодепрессивных средств, физиотерапии.

Данную схему терапии оценивали до лечения, через 2 и 4 нед от его начала с помощью стандартизованного индекса тяжести АтД — показателя SCORAD. Изучали влияние заболевания на качество жизни наших пациентов с использованием дерматологического индекса качества жизни — опросника ДИКЖ в варианте для детей.

У всех детей с АтД дополнительно определяли уровень увлажненности кожи в очагах поражения видеодермоскопом Kowa BS-888pro, сканирующим показателями корнеометрии с помощью специальной программы, определяющей уровень влажности кожи [20].

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с использованием компьютерных программ Microsoft Excel. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось при помощи *t*-критерия Стьюдента. Сравнение количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения, — с использованием критерия Манна—Уитни. Критической величиной уровня значимости считали $p \leq 0,05$. Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов достигнуто значительное улучшение общего состояния, нивелирование кожных симптомов по всем используемым показателям и опроснику ДИКЖ (изменения достоверны).

До начала терапии показатель SCORAD фиксировался в пределах от 26,5 до 45,5 балла и составлял в среднем $61,7 \pm 3,7$ балла. При этом площадь высыпаний (А) в среднем соответствовала $33,4 \pm 2,9\%$; среднее значение суммарной тяжести симптомов (В) — $18,3 \pm 3,0$ балла; средняя оценка зуда и нарушений сна (С) — $17,7 \pm 2,6$ балла. В ходе наблюдения за пациентами основной группы в динамике после 2 нед лечения с использованием крема *Комфодерм К* и мази *Такропик* установлено снижение выраженности симптомов Атопического дерматита (АтД) и соответственно общего индекса SCORAD (рис. 1).

Через 2 нед после начала лечения индекс SCORAD снизился до $33,1 \pm 2,9$ балла ($p < 0,05$). При продолжении наружной терапии такролимусом до 4 нед среднегрупповой индекс SCORAD составил $14,2 \pm 1,8$ балла ($p < 0,01$).

В процессе наблюдения за пациентами с АтД (до и после терапии) оценивали степень влияния заболевания на качество жизни больных с использованием ДИКЖ. Среднее стартовое значение ДИКЖ составило $21,1 \pm 3,2$ балла (70,3% от максимального значения ДИКЖ в 30 баллов).

Терапия оказывала благоприятное действие на качество жизни больных АтД и после лечения отмечался регресс показателя ДИКЖ (рис. 2).

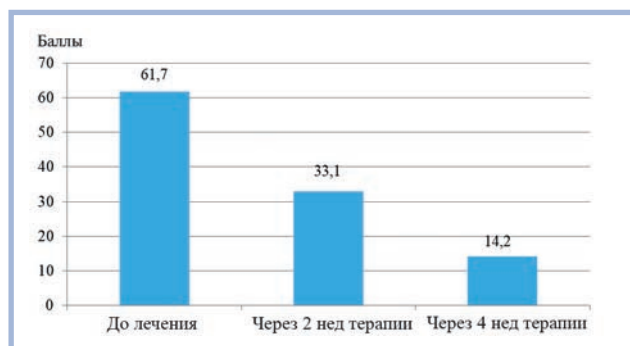


Рис. 1. Динамика индекса SCORAD у детей с АтД в процессе терапии.

Fig. 1. Dynamics of the SCORAD index in children with AtD in the process of therapy.

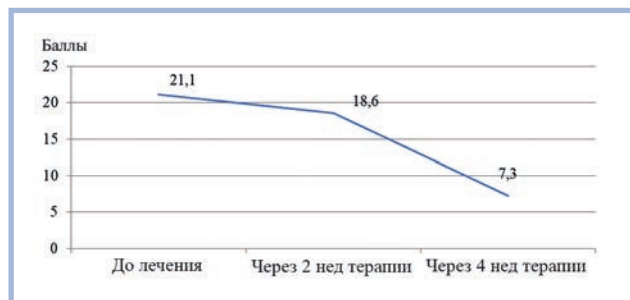


Рис. 2. Динамика показателя ДИКЖ у детей с АтД в процессе терапии.

Fig. 2. Dynamics of the CDLQI in children with AtD in the process of therapy.

При оценке взаимосвязи ДИКЖ и выраженности клинических проявлений была установлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы ($K_{\text{корр}} = 0,52$), т.е. с увеличением значения ДИКЖ отмечалось увеличение показателя SCORAD.

Наглядный результат применяемой схемы лечения показан в исследовании уровня гидратации кожи (рис. 3). Прирост показателя корнеометрии через 2 нед лечения составил 90,1% от исходных значений ($18,2 \pm 1,21$ ед.), а через 4 нед достиг 158,8% ($47,1 \pm 2,35$ ед.).

Для демонстрации эффективности примененной схемы комплексного лечения АтД у детей представим наши клинические наблюдения.

Пациентка А., 3,5 лет, поступила с жалобами на распространенные высыпания на коже, сильный зуд, сухость кожи. Впервые высыпания возникли в 6 мес. Неоднократно находилась на стационарном лечении в различных учреждениях. При осмотре — диффузная сухость, шелушение кожи, очаги эритемы и лихенификации кожи локтевых и подколенных ямок, расчесы и папулы на шее, предплечьях, животе и бедрах (рис. 4, а).

Выставлен диагноз: атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, тяжелая форма, стадия обострения. Значение индекса SCORAD составило 57,2 балла, показатель по опроснику ДИКЖ — 24,1 балла, показатель корнеометрии — 17,6 ед.

Было назначено лечение: крем *Комфодерм К* 1 раз в сутки в течение 5 дней, далее мазь *Такропик* 0,03% тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в день в течение 2 нед. Через 2 нед лечения отмечены выраженное улучшение, значительное уменьшение площади высыпаний, интенсивности зуда. Значение индекса SCORAD составило 27,2 балла. Далее был назначен *Такропик* 2 раза в неделю в качестве проактивной терапии для снижения вероятности обострения АтД. Через 4 нед лечения индекс SCORAD снизился до 10,1 балла, ДИКЖ — до 9 баллов, показатель корнеометрии повысился до 47,2 ед. (см. рис. 4, б). В дальнейшем рекомендованы нанесение мази *Такропик* 0,03% 2 раза в неделю в течение 3 мес, соблюдение диеты, применение увлажняющих средств.

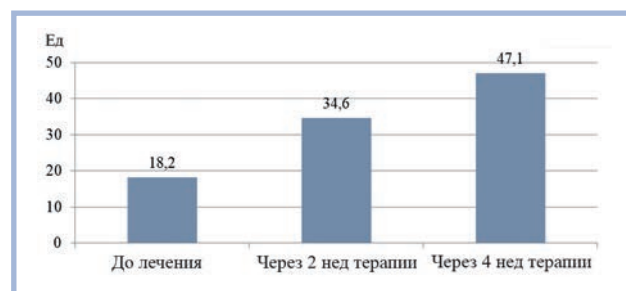


Рис. 3. Динамика показателей корнеометрии у больных АтД.

Fig. 3. Dynamics of corneometry parameters in patients with AtD.



Рис. 4. АтД у девочки 3,5 лет.
а — до лечения; б — после терапии.

Fig. 4. AtD in a girl 3.5 years.
a — before treatment; b — after therapy.

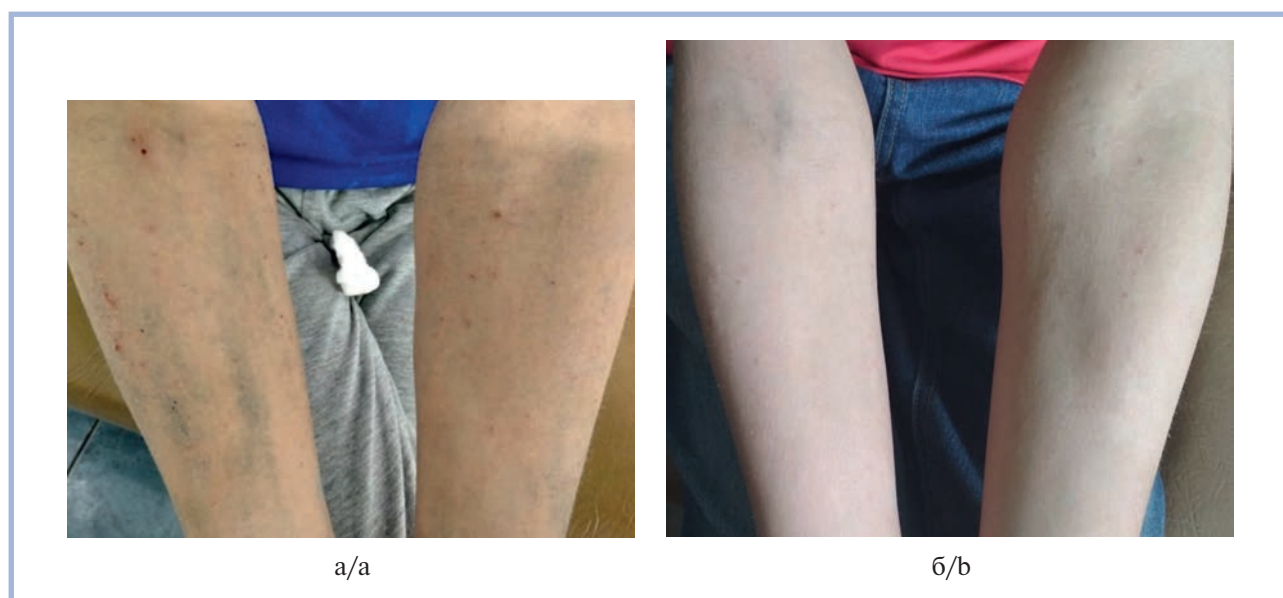


Рис. 5. АтД у мальчика 11 лет.
а — до лечения; б — после терапии.

Fig. 5. AtD in a boy of 11 years.
a — before treatment; b — after therapy.

Пациент С., 11 лет, поступил на стационарное лечение с жалобами на распространенные высыпания на коже, сильный зуд, сухость кожных покровов. Клинические признаки АтД беспокоят с 4 лет. При осмотре — диффузная сухость, шелушение кожи, очаги эритемы, лихеноидные папулы. На лице отмечаются эритема, расчесы, шелушение. Выставлен диагноз: atopический дерматит, эритематозно-

сквамозная форма с лихенификацией, средней тяжести, стадия обострения. Индекс SGORAD составил 36,9 балла, ДИКЖ — 21,8 балла, показатель корнеометрии — 17,5 ед. (**рис. 5, а**).

Ребенку было назначено комплексное лечение в виде крема *Комфодерм К* 1 раз в сутки в течение 5 дней, затем мазь *Такропик* 0,03% тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в день в течение 2 нед.

На фоне лечения через 2 нед терапии *Такро-ником* отмечался положительный эффект в виде разрешения эритемы, папулезных высыпаний, уменьшения выраженности лихенизации, снижения интенсивности зуда. Значение индекса SCORAD составило 18,3 балла. Далее было назначено применение *Такроника* 2 раза в неделю в качестве проактивной терапии, для снижения вероятности обострения АтД. Через 4 нед назначенного лечения значение индекса SCORAD снизилось до 18,3 балла, ДИКЖ — до 7 баллов, повышено показателя корнеометрии составило 45,9 ед. (см. рис. 5, б).

В дальнейшем рекомендовано нанесение мази *Такроник* 0,03% 2 раза в неделю в течение 3 мес, соблюдение диеты, применение эмолентов.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Зайнуллина О.Н., Хисматуллина З.Р.

Сбор и обработка материала — Зайнуллина О.Н.

Статистическая обработка данных — Зайнуллина О.Н.

Написание текста — Зайнуллина О.Н., Хисматуллина З.Р., Печкуров Д.В.

Редактирование — Хисматуллина З.Р., Печкуров Д.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Заключение

Таким образом, результатом комплексного лечения АтД у детей средней и тяжелой степеней в виде последовательного применения крема *Комфодерм К* и мази *Такроник* 0,03% стала положительная трансформация клинической картины заболевания, что достоверно подтверждалось результатами обработки полученных значений индекса тяжести заболевания, качества жизни и корнеометрии.

Применение 2 раза в неделю мази *Такроник* (проактивная терапия) в период ремиссии (с нанесением на области обычной локализации высыпаний) в течение длительного времени позволяет значительно снизить частоту и тяжесть обострений АтД и обеспечивает длительный контроль заболевания.

Authors' contributions:

The concept and design of the study — Zainullina O.N., Khismatullina Z.R.

Collecting and interpreting the data — Zainullina O.N.

Statistical analysis — Zainullina O.N.

Drafting the manuscript — Zainullina O.N., Khismatullina Z.R., Pechkurov D.V.

Revising the manuscript — Khismatullina Z.R., Pechkurov D.V.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Прошутинская Д.В., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Монахов К.Н., Заславский Д.В., Минеева А.А. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом*. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М. 2015;40. Proshutinskaya DV, Chikin VV, Znamenskaya LF, Monakhov KN, Zaslavsky DV, Mineeva AA. *Federal clinical guidelines for the management of patients with atopie dermatitis*. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. M. 2015;40. (In Russ.).
2. Короткий Н.Г., Гамаюнов Б.Н. Новые лекарственные формы гидрокортизона 17-бутирата в арсенале средств для наружной терапии atopического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13(4):74-77. Korotkin NG, Gamayunov BN. New dosage forms of hydrocortisone 17-butyrate in the arsenal of drugs for external therapy of atopie dermatitis in children. *Vopr sovr peditr*. 2014;13(4):74-77. (In Russ.).
3. Кениксфест Ю.В., Филимонкова Н.Н. Современные подходы к повышению клинической эффективности терапии и реабилитации больных atopическим дерматитом, хронической экземой и псориазом (результаты клинического исследования). *Клиническая дерматология и венерология*. 2011;2:76-83. Keniksfest YuV, Filimonkova NN. Modern approaches to improving the clinical effectiveness of therapy and rehabilitation of patients with atopie dermatitis, chronic eczema and psoriasis (results of a clinical study). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2011;2:76-83. (In Russ.).
4. Баранов А.А., Балаболкин И.И. *Детская аллергия. Руководство для врачей*. М. 2006. Baranov AA, Balabolkin II. *Det'skaya allergologiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. M. 2006. (In Russ.).
5. Стасева И.М. Топические глюкокортикостероиды в наружной терапии дерматозов. *Медицинский совет*. 2012;1:86-88. Staseva IM. Topical glucocorticosteroids in external therapy of dermatoses. *Med sovet*. 2012;1:86-88. (In Russ.).
6. Феденко Е.С. Атопический дерматит. Когда и как использовать топические глюкокортикостероиды. *Российский аллергологический журнал*. 2012;3:32-36. Fedenko ES. Atopie dermatitis. When and how to use topical corticosteroids. *Ros allergol zhurn*. 2012;3:32-36. (In Russ.).
7. Blume-Peytavi U, Metz M. Atopie dermatitis in children: management of pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(6):2-8.
8. Garcia Ponte L, Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(6):9-13.
9. Кравченко С.С., Бакулев А.Л. К вопросу о безопасности и эффективности применения мометазона фууроата при atopическом дерматите у детей раннего детского возраста (клинико-ультрасонографическое исследование). *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;3:47-51. Kravchenya SS, Bakulev AL. On the issue of safety and efficacy of mometasonefuoroate in atopie dermatitis in infants (clinical-ultrasonographic study). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2010;3:47-51. (In Russ.).
10. Афанасьева И.Г. Применение Комфодерма К и Такропика для лечения atopического дерматита у детей. *Дерматология в России: Материалы научно-практич. конференции «Импортозамещение в дерматологии»*. 2017;S1:7-8. Afanasyeva IG. Application of Komfoderma K and Tacropic for the treatment of atopie dermatitis in children. *Dermatologiya v Rossii: Materialy nauchno-praktich. konferentsii «Importozameshchenie v dermatologii»*. 2017;S1:7-8. (In Russ.).
11. Fleischer AB Jr, Boguniewicz M. An approach to pruritus in atopie dermatitis: a critical systematic review of the tacrolimus ointment literature. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(5):488-498.
12. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopie dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:(7):CD009864.

13. Кубанова А.А., Прошутинская Д.В., Текучева Л.В., Авдиенко И.Н. Интегральный подход к наружной терапии atopического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;1:20-26.
Kubanova AA, Proshutinskaya DV, Tekucheva LV, Avdienko IN. Integrated approach to external therapy of atopical dermatitis. *Vestn dermatol venerol*. 2010;1:20-26. (In Russ.).
14. Воронина В.Р., Пампура А.Н. Применение 0,03% мази такролимуса при atopическом дерматите у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;6:42-48.
Voronina VR, Pampura AN. Use of 0.03% tacrolimus ointment for atopical dermatitis in children. *Ros vestn perinatal pediatri*. 2012;6:42-48. (In Russ.).
15. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, Giannetti A, Bieber T, Vyas J, Deleuran M. Proaktive treatment of atopical dermatitis in adults with 0,1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008;63:742-750.
16. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, van der Valk P, Buckova H, Sebastian M, Schuttelaar ML, Ruzicka T; European Tacrolimus Ointment Study Group. Proaktive disease management with 0,03% tacrolimus ointment for children with atopical dermatitis: results of a randomized, multicenter comparative study. *Br J Dermatol*. 2008; 159(6):1348-1356.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08813.x>
17. Кондратьева Ю.С., Кокина О.А., Ведлер А.А. 15 лет применения такролимуса в медицинской практике. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;(5):63-71.
- Kondrat'eva YuS, Kokina OA, Vedler AA. 15 years of using tacrolimus in medical practice. *Vestn dermatol venerol*. 2016;(5):63-71. (In Russ.).
18. Филимонкова Н.Н., Кашеева Я.В., Колбина М.С. Опыт применения такролимуса в комплексной терапии atopического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;(3):117-122.
Filimonkova NN, Kashcheeva YaV, Kolbina MS. Experience in the use of tacrolimus in the complex therapy of atopical dermatitis. *Vestn dermatol venerol*. 2016;(3):117-122. (In Russ.).
19. Матушевская Е.В., Коцарева О.Д., Матушевская Ю.И., Свирищевская Е.В. Поддерживающая терапия при atopическом дерматите у взрослых и детей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(4): 14-20.
Matushevskaya EV, Kotsareva OD, Matushevskaya YuI, Svirshchevskaya EV. Supportive therapy for atopical dermatitis in adults and children. Russian. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017;16(4):14-20. (In Russ.).
20. Хисматуллина З.Р., Зайнуллина О.Н. Современный подход к наружной терапии легких форм atopического дерматита. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;11:5(65):168-171.
Khismatullina ZR, Zaynullina ON. Modern approach to the external therapy of mild atopical dermatitis. *Med vestn Bashkortostan*. 2016;11:5(65):168-171. (In Russ.).

Поступила в редакцию 12.03.19

Received 12.03.19

Принята к печати 11.05.19

Accepted 11.05.19