

*Ташкенбаева У.А., DSc, профессор,
Заведующая кафедрой дерматовенерологии
и косметологии №1,
Ташкентский государственный
медицинский университет,
Узбекистан, г. Ташкент*

*Казакова М.Р., PhD,
Ассистент кафедры
дерматовенерологии и косметологии №1,
Ташкентский государственный
медицинский университет,
Узбекистан, г. Ташкент*

*Усманиев С.А., PhD,
Ассистент кафедры
дерматовенерологии и косметологии №1,
Ташкентский государственный
медицинский университет,
Узбекистан, г. Ташкент*

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛО ПРОТЕКАЮЩИХ ФОРМ ДЕТСКОЙ ЭКЗЕМЫ У ДЕТЕЙ

Аннотация

Повышение эффективности топического воздействия при детской экземе у детей, а также поиск новых безопасных наружных средств является одной из актуальных задач современной дерматологии.

Обоснованы данные о необходимости включения топических ингибиторов кальциневрина в схему наружного лечения детской экземы как для купирования обострения, так и для обеспечения длительного долгосрочного контроля за дальнейшим течением заболевания. Проведена оценка и показана высокая клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость 0,03% мази такролимуса в наружном лечении 40 детей в возрасте от 2 до 15 лет с детской экземой средней и тяжелой степени тяжести.

Ключевые слова: детская экзема, наружная терапия, долгосрочный контроль, мазь такролимуса, дети.

*Tashkenbaeva U.A., DSc, Professor,
Head of the Department of
Dermatovenereology and Cosmetology №1,
Tashkent State Medical University,
Uzbekistan, Tashkent*

*Kazakova M.R., PhD,
Assistant of the Department of
Dermatovenereology and Cosmetology №1,
Tashkent State Medical University,
Uzbekistan, Tashkent*

*Usmanaliyev S.A., PhD,
Assistant of the Department of
Dermatovenereology and Cosmetology №1,
Tashkent State Medical University,
Uzbekistan, Tashkent*

NEW POTENTIALITIES OF TOPICAL THERAPY OF SEVERE ECZEMA IN CHILDREN

Abstract

Increasing effectiveness of topical exposure in atopic dermatitis in children, as well as search for new safe external facilities is one of the urgent problems of modern dermatology. Data concerning the need for inclusion of topical calciumneurin inhibitors in the scheme of topical treatment of children eczema as for the relief of acute and for long term monitoring of the further course of the disease are proved. Authors evaluated and showed the high clinical efficacy, safety and tolerability of tacrolimus ointment 0.03% in the external treatment of 40 children with atopic dermatitis of moderate and severe degrees in children aged from 2 to 15 years.

Keywords: children eczema, topical therapy, long-term control, tacrolimus ointment, children.

Введение

Обязательной составляющей комплексного лечения детской экземы у детей является наружная терапия. Используемые при этом лекарственные препараты могут оказывать не только местное, но и общее воздействие на организм через нервно-рецепторный аппарат, а также за счет их абсорбции через кожу.

Исчезновение или уменьшение кожных проявлений воспаления и таких субъективных ощущений, как зуд, боль, жжение, положительно сказывается на общем и психоэмоциональном состоянии больных детской экземой кожи, поэтому в целом ряде случаев удается добиться клинической ремиссии назначением только наружных средств [1].

Повышение эффективности топического воздействия — одна из актуальных задач современной дерматологии, требующая дифференцированного подхода и рационального использования различных наружных лекарственных средств с целью положительного влияния на течение патологического кожного процесса [2].

С позиций доказательной медицины в наружном лечении детской экземы кожи показали свою клиническую эффективность три группы лекарственных средств — топические глюкокортикостероиды (ГКС), топические ингибиторы кальциневрина и современные увлажняющие средства (эмоленты) [3].

Топические ГКС широко назначаются при лечении детской экземы кожи. В ходе рандомизированных контролируемых исследований была доказана их безопасность и эффективность при применении коротким курсом. Что касается длительного применения, то их безопасность и эффективность не была установлена таким же строгим образом, и возможность побочных эффектов, особенно при их нерациональном использовании, достаточно высока [4].

Основными средствами наружной терапии для борьбы с причинами и последствиями сухости кожи являются различные увлажняющие средства. Современные эмоленты обеспечивают комплексное воздействие на пораженную кожу, а именно: помогают восстановить водно-липидную мантию кожи; восполняют нехватку липидов в межклеточных пространствах эпидермиса; обеспечивают физиологичное увлажнение кожи: предотвращают потерю влаги, а также доставляют вещества, связывающие воду в коже; смягчают и успокаивают кожу, возвращая ей комфорт. Следует отметить, что регулярное применение современных эмолентов уменьшает потребность в использовании топических

глюкокортикостероидов, однако не позволяет уверенно и длительно контролировать течение данной болезни [5, 6].

Важным событием в терапии детской экземы кожи стало применение нестероидных топических иммуносупрессантов. Разработка топических ингибиторов кальциневрина началась после того, как был отмечен положительный эффект системного препарата циклоспорина А, высокоактивного ингибитора Т-клеток, при лечении экзематизированных дерматитов и псориаза. Циклоспорин А как системный иммуносупрессант применяется при целом ряде состояний, но как топический препарат он оказался неэффективен, вероятно, из-за большого размера молекулы, что явилось препятствием к проникновению препарата в кожу. Однако другие иммуносупрессанты — пимекролимус и такролимус (последний также активно применяется системно в трансплантологии для предотвращения отторжения трансплантата), показали свою активность и при наружном применении в лечении детской экземы кожи [7, 8].

Первым и долгое время единственным препаратом из группы топических ингибиторов кальциневрина, появившимся на отечественном фармацевтическом рынке в 2003 г., был 1% крем пимекролимуса. За рубежом и в нашей стране данный препарат был подвергнут интенсивному клиническому изучению. Более 11 тыс. пациентов, включая взрослых, детей и младенцев с детской экземой кожи разной степени тяжести в различных дерматологических центрах Европы и России, применяли 1% пимекролимус крем. Это лечение проводилось как двойным слепым, так и открытым методом, а его длительность составляла от 3 нед до 5 лет. При анализе данных многочисленных клинических исследований была показана определенная терапевтическая эффективность и безопасность 1% крема пимекролимуса [9,12]. Однако, в силу не высокой активности, данный препарат разрешен к применению лишь при легких и

среднетяжелых формах детской экземы кожи, а для наружной терапии тяжело протекающего детской экземы альтернативы топическим глюкокортикостероидам в Республики Узбекистан до последнего времени не существовало.

Появление в арсенале наружных средств узбекских врачей нового топического ингибитора кальциневрина — такролимуса открыло новые возможности в терапии больных детской экземой кожи среднетяжелого и тяжелого течения. Впервые такролимус был разрешен к применению в 1999 г. в Японии, в 2000 г. — в США, в 2002 г. — в странах Евросоюза. В настоящее время он разрешен к применению в 71 стране мира. Основной механизм противовоспалительного действия такролимуса обусловлен его воздействием на пути сигнальной трансдукции в Т-лимфоцитах и ингибированием транскрипции генов целого ряда цитокинов, в частности интерлейкина (IL) 2, 3, 4 и фактора некроза опухоли, интерферона и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ответственных за развитие иммунной реакции против чужеродных антигенов.

Проникая в Т-клетки и связываясь с иммунофилинами, такролимус формирует комплекс, конкурентно связывающийся с кальмодулином и ингибирующий его. Это приводит к невозможности активации фосфатазы кальциневрина, что предотвращает дефосфорилирование фактора активированных Т-клеток (NF-AT), возможность проникновения NF-AT в ядро и, соответственно, ингибирование транскрипции генов. Результатом этого является ингибирование продукции провоспалительных цитокинов Т-хелперами (Th1 и Th2) и, как следствие, пониженный Т-клеточный ответ на действие антигенов [13].

Помимо этого, такролимус обладает широким спектром иммуномодулирующих эффектов за счет ингибирования адгезии тучных

клеток, супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, снижения экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 и E селектина при повреждении сосудов, а также угнетения экспрессии рецептора IL 8 и FcRI на клетках Лангерганса.

Таким образом, применение такролимуса при детской экземе является патогенетически обоснованным, а его эффект опосредован ингибированием активации Т-клеток, что приводит к снижению уровня иммуноглобулина E (IgE) и пролиферации эозинофилов [14]. Помимо этого, такролимус способен ингибировать выделение гистамина и серотонина из тучных клеток и повышать экспрессию рецепторов IL 10 в островоспалительных очагах поражения при детской экземе кожи [18]. Также он может вызывать подавление активации клеток Лангерганса, что положительно отличает его от действия глюкокортикостероидов, которые индуцируют миграцию данных клеток из эпидермиса [12]. Наконец, такролимус оказывает противогрибковый эффект в отношении *Malassezia furfur*, тогда как циклоспорин А не обладает таким свойством.

Данный эффект такролимуса является патогенетически значимым и, по сравнению с другими методами лечения, может способствовать увеличению продолжительности ремиссии у больных детской экземе, особенно при локализации поражений в области лица и шеи, где *M. Furfur* обнаруживается в 100% случаев.

На сегодняшний день оценка эффективности местного применения такролимуса в форме мази при детской экземе кожи основывается на результатах десятков клинических исследований с наивысшим уровнем доказательности, проведенных за рубежом. В исследованиях приняли участие более 24 тыс. человек, включая более 7000 детей и подростков. Проведено 16 исследований III фазы (4-плацебо контролируемых, 6 сравнительных с топическими ГКС), 3 не сравнительных, 3 исследования

по изучению долгосрочной безопасности до 4 лет), а также 4 сравнительных исследования IV фазы с пимекролимусом. Обобщая результаты опыта мирового использования такролимуса более чем у 20 млн пациентов с детской экземой, можно сделать следующие основные выводы:

– высокая клиническая эффективность мази такролимуса (сопоставимая с таковой у сильных глюкокортикостероидов) сочетается с высоким профилем местной и системной безопасности;

– эффективность мази такролимуса значительно превосходит эффективность крема пимекролимуса при идентичном профиле безопасности этих двух препаратов;

– мазь такролимуса может успешно использоваться в терапии детской экземы как кратковременно, так и длительно в качестве поддерживающей терапии для предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии заболевания.

Таким образом, мазь такролимуса является новым высокоэффективным и безопасным наружным средством как для купирования тяжело протекающих форм детской экземы кожи, так и для длительного контроля над дальнейшим течением болезни. Учитывая, что данный препарат был относительно недавно зарегистрирован и разрешен к применению в Узбекистане, в связи с чем срок его клинического использования в нашей стране ограничен, мы хотим поделиться первым опытом его применения в педиатрической практике. Приводим результаты своих наблюдений. Протопик (0,03% мазь такролимуса) был применен у 40 детей в возрасте от 2 до 15 лет включительно, страдающих детской экземой кожи среднетяжелого и тяжелого течения (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных детской экземой по полу и возрасту

Возраст больных (лет)	Девочки	Мальчики	Всего больных
От 2 до 5	4	5	9
От 6 до 10	8	9	17
От 11 до 15	6	8	14
Всего больных	18	22	40

Все дети имели подтвержденный диагноз детской экземы с длительностью болезни от 6 мес до 14,5 лет и находились в состоянии обострения кожного процесса на стационарном лечении в отделении кожных заболеваний в Ташкентской областной кожно венерологических диспансера. Предшествующее наружное лечение у наблюдаемых пациентов включало топические препараты: дерматолово-борный крем, цинковую и борно-дегтярную пасты, топические кортикостероиды разной степени активности, 1% крем пимекролимуса, увлажняющие и смягчающие средства.

Для объективной оценки степени тяжести течения болезни и эффективности терапии 0,03% мазью такролимуса. Этот индекс объединяет оценку площади поражения кожи, степени выраженности объективных (эритема, образование папул/везикул, мокнутие, эскориации,) и субъективных (зуд кожи и/или нарушение сна) симптомов.

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим параметрам: клиническая ремиссия, значительное улучшение, улучшение, без эффекта, ухудшение, и отражали в виде графика изменения среднего значения во времени по истечении 1, 2 и 3-й нед от начала применения мази такролимуса для каждой степени тяжести заболевания.

Переносимость мази такролимуса оценивалась как врачом, так и пациентом или его родителем на протяжении всего курса терапии: как очень хорошая, хорошая, удовлетворительная или плохая. Безопасность

препарата оценивали на основании анализа частоты и выраженности нежелательных явлений, отмеченных у пациентов во время проведения терапии.

В системном лечении по показаниям применялись антигистаминные и седативные средства, витаминные препараты. Все больные получали бальнеотерапию (ванны с Гумизолем по 15–20 мин ежедневно, курс — 15–20 процедур). Наружно для туширования пустулезных элементов, экскориаций, эрозий, корочек использовались водные растворы анилиновых красителей. В качестве эмоленгов для смягчения и увлажнения кожи в очагах и вне очагов поражения применяли крем Унны на физиологическом растворе 2 раза в день. Всем пациентам мазь такролимуса наносилась на очаги поражения детской экземы дважды в день, утром — после гумизоловых ванн и крема Унны, вечером — за 2 ч до применения крема Унны на протяжении 3 нед.

В соответствии с полученными значениями на первичном осмотре до начала лечения мы разделили всех детей (40 человек) на 2 группы по степени тяжести течения кожного процесса (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных детской экземой на группы в зависимости от значения на первичном осмотре

Группы больных	Степень тяжести заболевания	Среднее значение	Количество Больных
I	средняя	34,7	26
II	тяжелая	63,5	14
Итого			40

I группу больных со средней степенью тяжести течения болезни составили 26 детей. Во вторую группу вошли 14 пациентов с тяжелым

течением кожного процесса. Клиническая картина детской экземы кожи у больных I группы характеризовалась умеренно выраженным зудом кожи, в ряде случаев сопровождавшимся нарушением сна. Кожный процесс преимущественно локализовался на лице, передней поверхности шеи, локтевых сгибах, сгибательной и разгибательной поверхностях лучезапястных суставов, подколенных ямках. Острота воспалительной реакции проявлялась в умеренно выраженных эритеме и отеке, папулезных элементах розового и красного цвета. В очагах поражения отмечались серозно-геморрагические корочки, эскориации, трещины, мокнутие на фоне умеренно выраженной сухости кожи и шелушения.

У детей II группы патологический процесс носил более распространенный характер с локализацией на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей. На фоне значительно выраженной отечной эритемы отмечались многочисленные папулезные элементы ярко-красного цвета, местами сливающиеся в очаги сплошной папулезной инфильтрации; везикулёзные высыпания, эскориации, эрозии и трещины. Отмечались выраженная сухость и значительное шелушение как в очагах детской экземы, так и на непораженной коже. Все больные жаловались на интенсивный зуд, в большинстве случаев сопровождавшийся нарушением сна. Клиническая эффективность применения 0,03% мази такролимуса отражена на графике изменения среднего во времени на 8, 15 и 22-й дни от начала терапии для каждой степени тяжести болезни (рис. 1).

У 12 (из 14) пациентов II группы с первой недели применения 0,03% мази такролимуса мы отмечали постоянную положительную динамику, проявляющуюся в постепенном уменьшении зуда кожи, островоспалительных явлений, шелушения и сухости. Так, на 8-й день терапии у большинства пациентов данной группы отсутствовали жалобы на кожный зуд, при этом процент снизился на 32% от исходного значения

и составил 43,2. К концу 2-й нед лечения у этих же больных отмечалась выраженная положительная динамика со стороны основных объективных симптомов болезни и распространенности детской экземы кожи, отсутствовали эксфолиации, отмечались легкой степени выраженности эритема, папулезная инфильтрация, шелушение кожи. Таким образом, на 15-й день терапии в целом по группе уменьшился на 63% от исходного уровня (до 23,5), что соответствовало трансформации в среднюю степень тяжести заболевания.

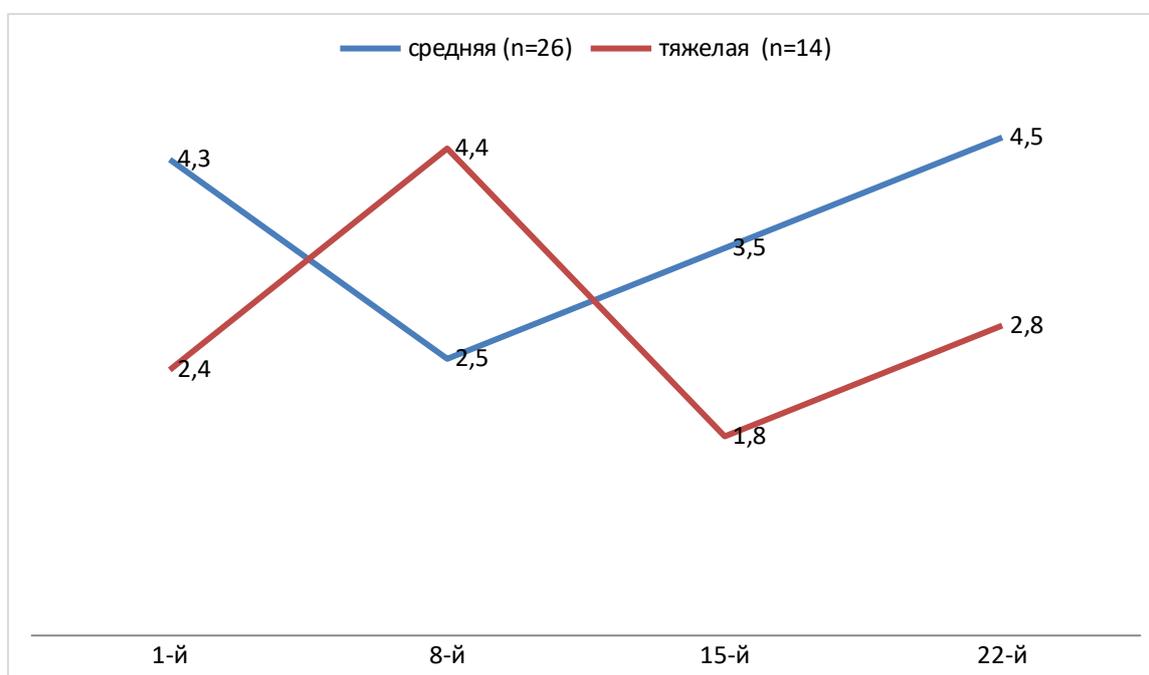


Рис. 1. Динамика среднего значения у детей, страдающих ДЭ в процессе трехнедельного применения мази Протопик.

На момент окончания периода наблюдения из 12 детей данной группы клиническая ремиссия была констатирована у 3, значительное улучшение — у 4, улучшение — у 5 пациентов. В среднем по группе процент снизился в процессе лечения на 80,5% — с исходных 63,5 до 12,4, что соответствовало переходу заболевания в легкую степень тяжести. У пациентов с клинической ремиссией проявлений детской экземы не было;

у больных со значительным улучшением на ограниченных участках кожи сохранялась или легкая эритема или сухость кожных покровов. Пациенты с улучшением не предъявляли жалоб на кожный зуд, при этом степень выраженности основных объективных симптомов заболевания и распространенности детской экземы значительно уменьшилась по сравнению с первичным осмотром. В целом по данной группе к окончанию периода наблюдения распространенность процесса уменьшилась на 70,5%, выраженность объективных симптомов заболевания (эритема, папулы, везикулы, мокнутие и др.) — на 48%, интенсивность зуда — на 72% (рис. 2). Нами было рекомендовано продолжить лечение до полного исчезновения симптомов заболевания, снизив кратность нанесения 0,03% мази такролимуса до 1 раза в день.

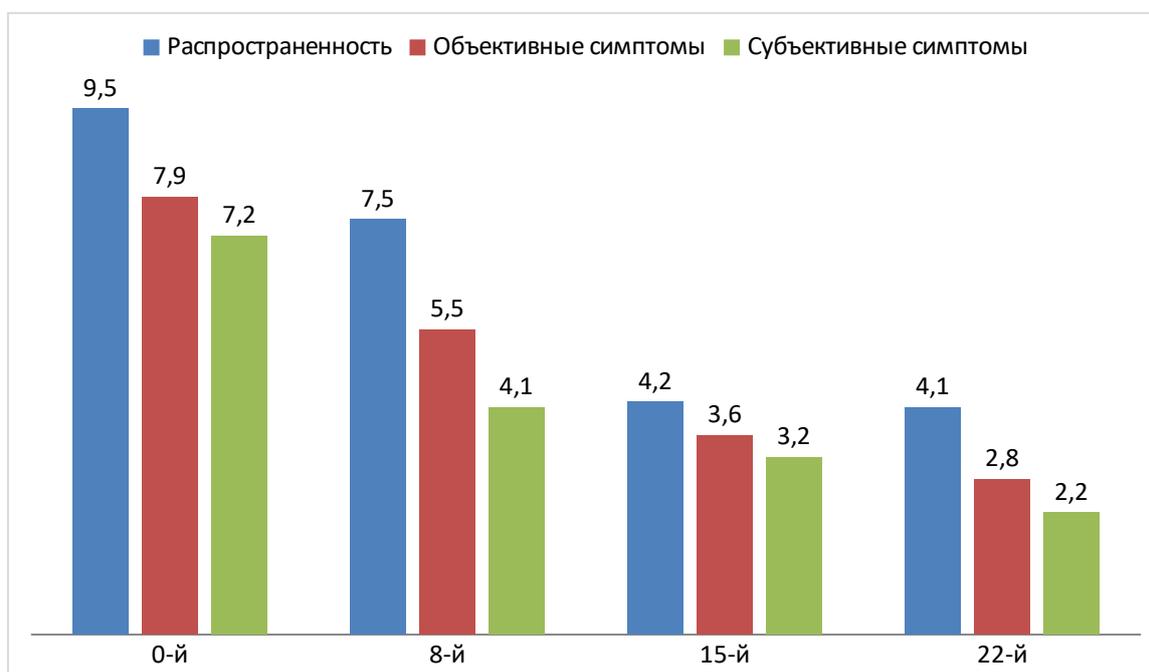


Рис. 2. Динамика уменьшения распространенности (площадь поражения), объективных (эритема, папулы, везикулы, мокнутие) и субъективных симптомов (кожный зуд, нарушение сна) у больных с тяжелой степенью тяжести ДЭ

У 2 пациентов из группы больных с тяжелым течением детской экземой на фоне 2-недельного использования мази такролимуса сохранялись жалобы на кожный зуд, отсутствовала динамика по уменьшению площади поражения кожи.

Несмотря на незначительное улучшение объективных симптомов заболевания (уменьшение эритемы, сухости), через 2 нед значение не отличалось от первоначального (при хорошей переносимости препарата). Результат лечения был расценен как «без эффекта», а больные переведены на иной вид терапии. Случаев ухудшения в процессе применения 0,03% мази такролимуса даже в группе больных с тяжелым течением детской экземы мы не наблюдали.

У всех пациентов I группы отмечена выраженная положительная динамика кожного процесса с первых дней терапии мазью такролимуса. На 8-й день терапии уменьшился на 38% и составил 21,5.

К 15-му дню терапии наблюдалось дальнейшее уменьшение площади поражения, сухости, шелушения и разрешение воспалительных явлений (эритема, папулы, везикулы) в очагах поражения. При этом снизившись на 73,5% от исходного, был равен 9,2. На 22-й день терапии клиническая ремиссия была констатирована у 17 человек, значительное улучшение — у 5, улучшение — у 4. Случаев отсутствия эффекта или ухудшения в процессе применения препарата в данной группе больных не было.

В среднем показатель в I группе снизился в процессе лечения на 90% — с 34,7 до 3,6, что соответствовало переходу болезни в легкую степень тяжести (рис. 3).

Уже после первой недели лечения у всех пациентов с детской экземой средней степени тяжести отсутствовали или значительно уменьшились жалобы на кожный зуд, распространенность и интенсивность проявлений ДЭ. К окончанию лечения у больных данной

группы распространенность процесса уменьшилась на 63,8%, выраженность объективных симптомов — на 74,2%, интенсивность зуда — на 95,2%. У пациентов с клинической ремиссией проявлений ДЭ не было; у больных со значительным улучшением на ограниченных участках кожи сохранялась либо легкая эритема, либо либо сухость кожных покровов. У 2 пациентов с улучшением оставались жалобы на незначительный зуд кожи в очагах поражения, при этом степень выраженности основных объективных симптомов болезни и распространенности.

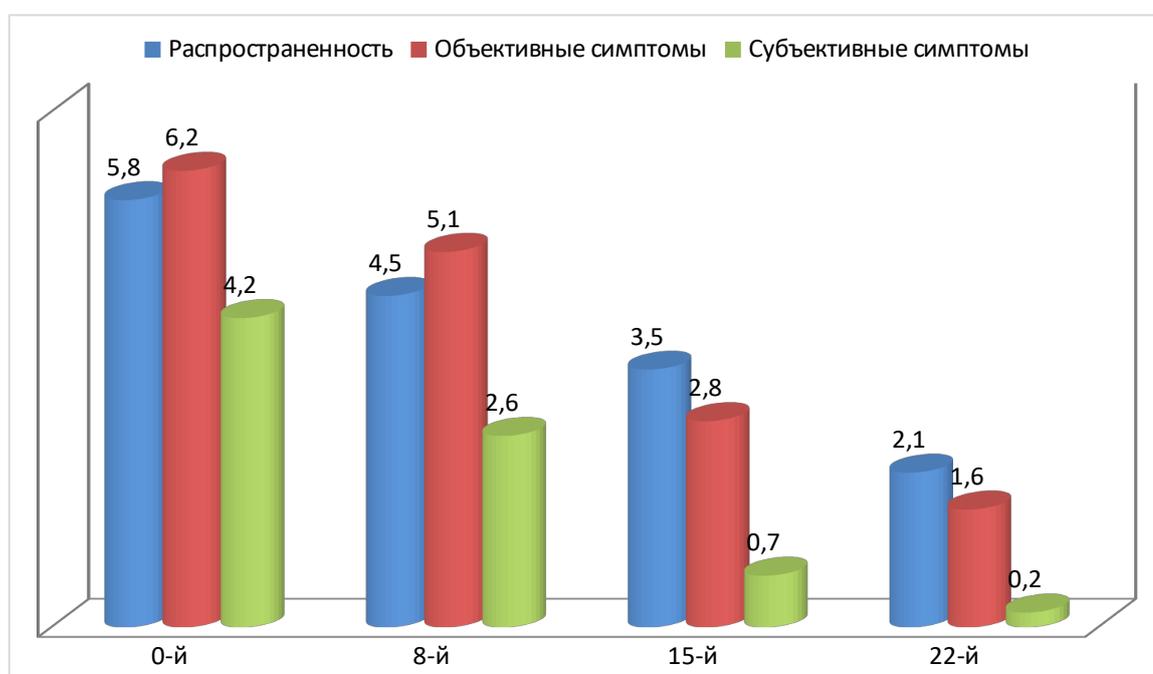


Рис. 3. Динамика уменьшения распространенности (площадь поражения), объективных (эритема, папулы, везикулы, мокнутие) и субъективных симптомов (кожный зуд, нарушение сна) у больных со средней степенью тяжести ДЭ

Обобщая результаты 3-недельного применения 0,03% мази такролимуса в терапии 40 детей с детской экземы среднетяжелого и тяжелого течения (табл. 3), мы констатировали клиническую ремиссию у

20 детей (50,0%), значительное улучшение — у 9 (22,5%), улучшение — у 9 (22,5%), отсутствие эффекта — у 2 (5,0%).

В ходе терапии у 6 из 40 больных были зарегистрированы нежелательные явления средней (умеренной) степени тяжести, не связанные с применением исследуемого препарата и не требующее его отмены, что свидетельствует о высокой безопасности мази.

Переносимость мази такролимуса на протяжении всего курса лечения оценена нами и родителями пациентов как «очень хорошая» — у 32 детей (80%), «хорошая» — у 8 (20%). У пациентов с хорошей переносимостью 0,03% мази такролимуса (5 больных с тяжелой и 3 — со средней степенью тяжести болезни) в первые дни применения в местах аппликаций отмечались незначительное усиление эритемы, чувство легкого жжения и/или легкого зуда кожи, которые имели транзиторный характер, продолжались в течение 10–15 мин и полностью прекратились к концу первой недели лечения. Каких-либо других нежелательных местных реакций зафиксировано не было.

Таким образом, в 95% случаев нами отмечен положительный результат после 3-недельного применения мази Протопик в лечении детской экземы кожи у 40 детей разных возрастных групп.

Таблица 3. Клиническая эффективность применения мази Протопик в наружной терапии детей, больных детской экземой

Результаты лечения	Степень тяжести заболевания		Всего детей
	Средняя (n= 26)	Тяжелая (n= 14)	
Клиническая ремиссия	17	3	20
Значительное улучшение	5	4	9
Улучшение	4	5	9

Без эффект-а	-	2	2
Ухудшение-	-	-	-
Всего дете	26	14	40

Данный препарат обладает хорошим терапевтическим эффектом, выраженным противовоспалительным действием; характеризуется высокой клинической эффективностью, системной и местной безопасностью, хорошей переносимостью; патогенетически и клинически обоснован как средство выбора для наружного использования у больных со среднетяжелым и тяжелым течением болезни, позволяет значительно снизить или полностью исключить применение топических кортикостероидов. Все это дает убедительные основания рекомендовать препарат к более широкому использованию в детской дерматологической практике как средство выбора в наружной терапии тяжело протекающих форм ДЭ у детей разных возрастных групп.

Список литературы

1. Короткий Н. Г., Тихомиров А. А., Сидоренко О. А. Современная наружная и физиотерапия дерматозов. — Москва: Экзамен, 2007. — 703 с.
2. Короткий Н. Г., Тихомиров А. А. и соавт. Атопический дерматит у детей. — Тверь: Издательство «Триада», 2003. — 238 с.
3. Емельянов А. В. Глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина для местного применения в современной стратегии лечения АД // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (4): 87–91.
4. Tomillero A., Moral M. A. Gateways to clinical trials // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2010; 32 (10): 749–773.
5. Del Rosso J. Repair and maintenance of the epidermal barrier in patients diagnosed with atopic dermatitis // J. Clin. Aesthetic Dermatol. — 2011; 6: 45–55.

6. Simpson E. L., Berry T. M., Brown P. A., Hanifin J. M. A Pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2010; 63 (4): 587–593.

7. Короткий Н. Г., Тихомиров А. А., Гамаюнов Б. Н. Современные подходы к повышению клинической эффективности терапии и реабилитации детей, больных атопическим дерматитом // Consilium medicum. — 2005; 7 (3): 173–175.

8. Wolff K., Stuetz A. Pimecrolimus for the pimecrolimus cream 1 % with tacrolimus ointment 0.03 % in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2004; 51: 515–525.

9. Kapp A., Papp K., Bingham A. et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid antiinflammatory drug // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2002; 117: 532.

10. Ho V., Halbert A., Takaoka R. et al. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) cream 1 % is effective and safe in infants aged 3–23 months with atopic eczema [conference abstract] // Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2001; 15 (Supp. 2): 110.

11. Eichenfield L. F., Lucky A. W., Boguniewicz M. et al. Related articles, safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1 % in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents // J. Am. Acad. Dermatol. — 2002; 46 (4): 277–284.

12. Короткий Н. Г., Тихомиров А. А. Элидел крем 1 % в наружной терапии атопического дерматита у детей // Клиническая дерматология и венерология. — 2004; 1: 56–59.

13. Leung D. Y. M., Soter N. A. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2001; 44: 1–12.

14. Fleischer A. B. Treatment of atopic dermatitis: Role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroid therapy // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2000; 104: 126–130.