

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1374>

Еще раз к вопросу безопасности топических ингибиторов кальциневрина у больных атопическим дерматитом

© **О.В. Калюжин**

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); г. Москва, Российская Федерация

Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) выходят из тени топических кортикостероидов как альтернативные средства первой линии для лечения обострений атопического дерматита (АтД). Целесообразность поддерживающей терапии АтД с применением ТИК уже давно не вызывает сомнений. Расширение сферы применения ТИК актуализирует вопрос их безопасности. Приверженность врачей и пациентов лечению с использованием ТИК сдерживается спорным предостережением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в отношении этих препаратов, основанном на теоретическом риске опухолей кожи, в частности, лимфомы. Это предостережение, сформулированное в 2005 г., неоднократно опровергалось. Однако были и работы, которые по крайней мере отчасти поддерживали онкологическую настороженность при применении ТИК. В последние годы опубликованы данные крупных когортных проспективных исследований, расставляющие точки над «i» по многим аспектам онкологической безопасности ТИК. В обзоре освещены результаты различных работ с оптимистическими, пессимистическими и взвешенными выводами в отношении безопасности ТИК, в первую очередь их влияния на онкогенез, с целью более полного информирования практикующих врачей о балансе пользы/риска при применении этих препаратов у больных АтД. Приведенные в настоящем обзоре данные в совокупности говорят об отсутствии риска меланомы и других форм рака кожи при использовании ТИК, но не позволяют полностью исключить риск лимфомы кожи. При этом очень низкая степень потенциального риска для отдельно взятого пациента дает основание практикующему врачу пренебречь этим риском при выборе ТИК как средств лечения АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, топические ингибиторы кальциневрина, пимекролимус, такролимус, безопасность, лимфома, рак кожи

Для цитирования: Калюжин О.В. Еще раз к вопросу безопасности топических ингибиторов кальциневрина у больных атопическим дерматитом // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 5–14.
DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1374>

Revisiting the safety of topical calcineurin inhibitors in patients with atopic dermatitis

© **O.V. Kalyuzhin**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Topical calcineurin inhibitors (TCI) have emerged from the shadow of topical corticosteroids as another first-line remedies for treating acute flares of atopic dermatitis (AD). The effectiveness of TCI in maintenance therapy is also undeniable. The wider use of TCI increases the relevance of the issue of their safety. The adherence of physicians and their patients to the treatment with TCI is constrained by a controversial FDA black box warning against these drugs based on the theoretical risk of skin tumors, especially lymphoma. This warning, formulated in 2005, has been repeatedly refuted. However, there have been studies that at least partially supported cautious use of TCI. In recent years, the results of large cohort prospective studies clarifying the issue of oncological safety of TCI have been published. The review highlights the results of various studies with optimistic, pessimistic and balanced conclusions regarding the safety of TCI, primarily

Для корреспонденции

Калюжин Олег Витальевич,
Российская Федерация, 119991, г. Москва,
ул. Трубевская, д. 8, стр. 2.
E-mail: kalyuzhin@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

For correspondence

Kalyuzhin Oleg V.,
Bldg 2, 8, Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russian
Federation.
E-mail: kalyuzhin@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

Статья поступила 01.06.2020 г.
Received: 01.06.2020.
Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.
Рекомендована к публикации
Е.С. Феденко

their effect on tumorigenesis, in order to better inform physicians about the benefit/risk balance when using these drugs in AD patients. The data presented in this review indicate that there is no increased risk of melanoma and other forms of skin cancer in TCI users, but these data do not completely rule out the risk of skin lymphoma. However, the very low level of potential risk to an individual patient gives physicians the right to neglect this risk when choosing TCI as a treatment option for AD.

Keywords: atopic dermatitis, topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus, tacrolimus, safety, lymphoma, skin cancer

For citation: Kalyuzhin OV. Revisiting the safety of topical calcineurin inhibitors in patients with atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):5–14. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1374>.

Введение

Атопический дерматит (АтД) выявляется у 5–20% детей и 2–5% взрослых во всем мире [1] и при этом часто является триггером атопического марша [2]. АтД ассоциирован не только с последующим развитием респираторной аллергии, но и с увеличением риска других социально значимых, в том числе сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний [3]. Манифестируя главным образом у младенцев и детей раннего возраста, АтД может персистировать, повторно обостряться или впервые развиваться у взрослых [4]. Примерно в 80% случаев заболевание дебютирует в возрасте до пяти лет, но чаще всего – в первые два года жизни. При этом чем раньше манифестирует АтД, тем больше риск трудноконтролируемого и/или длительно персистирующего течения болезни [5]. У половины больных с ранним дебютом АтД заболевание персистирует до взрослого возраста [6].

В последние годы наблюдается существенная модернизация подходов к лечению АтД, что находит отражение в текущих российских и зарубежных клинических рекомендациях и руководствах [7–9].

С одной стороны, прогресс в терапии АтД связан с внедрением в клиническую практику новых и ранее использовавшихся по другим показаниям таргетных лекарственных средств. Так, дупилумаб (генно-инженерный биологический препарат, блокирующий интеллейкин-4/13-зависимые механизмы иммунного ответа 2-го типа) уже разрешен к применению при АтД в России и внесен в соответствующие отечественные клинические рекомендации [7]. Однако дупилумаб не является средством стартового лечения АтД и запрещен у детей младше 12 лет, что существенно ограничивает потенциал препарата как инструмента своевременного предотвращения атопического марша и других неатопических патологических состояний, ассоциированных с АтД. Определенные надежды на повышение эффективности лечения АтД связаны с ингибиторами янус-киназ [10], топических ингибиторов фосфодиэстеразы-4 [11] и рядом новых препаратов, вышедших на стадию клинических испытаний [8, 9].

С другой стороны, происходит оптимизация сферы и схем применения давно используемых и

ставших уже традиционными средств. Совсем недавно в контексте лечения обострений АтД в большинстве зарубежных и отечественных клинических руководств топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), пимекролимус и такролимус, рекомендовались лишь как препараты второй линии – стероидсберегающие агенты и альтернатива топическим кортикостероидам (ТКС) для определенных клинических ситуаций (атрофия кожи, отсутствие эффекта от применения ТКС) и локализаций кожных поражений (лицо, особенно периорбитальная область; шея; паховая область; кожные складки). Сейчас в целом ряде консенсусных документов ТИК рассматриваются в одном ряду с ТКС как средства первой линии противовоспалительной терапии обострений АтД [7, 12, 13]. Не вызывает сомнений целесообразность проактивной (поддерживающей) терапии АтД в рамках концепции субклинического воспаления в коже [14]. После достижения ремиссии заболевания с целью предотвращения повторных обострений могут быть использованы поддерживающие курсы как ТКС, так и ТИК. Последние при пролонгированном применении имеют ряд преимуществ над ТКС в контексте безопасности, особенно в педиатрической практике, в связи с чем ТИК все чаще используются как средства поддерживающей терапии АтД [15].

Расширение сферы применения ТИК при АтД актуализирует вопрос их безопасности. Приверженность врачей и пациентов лечению с использованием ТИК сдерживается спорным предостережением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в отношении этих препаратов, основанном на теоретическом риске возникновения опухолей кожи, в частности, лимфомы. Это предостережение, сформулированное еще в 2005 г., до сих пор не получило весомых подтверждений и неоднократно было объектом критических экспертных комментариев [16–18].

Вместе с тем в последние годы обнародованы весьма убедительные результаты крупных когортных проспективных исследований, расставляющие точки над «i» по этому вопросу и требующие конструктивного разбора в свете других опубликованных данных.

Цель обзора — осветить результаты различных исследований с оптимистическими, пессимистическими и взвешенными выводами в отношении безопасности ТИК, в первую очередь их влияния на онкогенез, для более полного информирования практикующих врачей о балансе пользы/риска при применении этих препаратов у больных АтД.

Источники информации, на основе которых сформулировано предостережение FDA о потенциальном риске опухолей кожи при применении ТИК

К моменту выхода на фармацевтический рынок в 2000 и 2001 гг. топических форм соответственно такролимуса и пимекролимуса как средств лечения АтД их эффективность не вызывала сомнения среди экспертов, но долгосрочная безопасность обоих препаратов не была в полной мере изучена. Вероятно, именно поэтому с особой остротой было воспринято обнародованное 10 марта 2005 г. предостережение FDA о потенциальном риске развития рака кожи при использовании ТИК, основанное на рекомендациях Педиатрического консультативного комитета FDA, принятых на заседании 15 февраля 2005 г. [19, 20]. При формулировке рекомендаций комитет исходил из результатов исследований *in vivo* на трех видах животных, в которых были установлены связь рака с применением ТИК и прямая дозозависимость этой связи. Кроме того, во внимание были приняты отдельные сообщения о выявлении рака и лимфомы кожи у детей и взрослых, которых лечили топическими формами такролимуса или пимекролимуса. В январе 2006 г., то есть менее чем через год после обнародования предостережения FDA, последовало внесение указанного предостережения в маркировку и инструкцию по применению ТИК.

Примеру FDA вполне ожидаемо последовало Европейское медицинское агентство (ЕМА), которое на основании заключения Комитета ЕМА по лекарственным средствам для человека (CHMP) в пресс-релизе от 27 марта 2006 г. рекомендовало изменить текущую информацию о продукте в контексте потенциального риска рака и лимфомы кожи [21].

В конечном итоге ТИК на достаточно длительный период времени укрепились в статусе препаратов второй линии терапии АтД, рекомендуемых к применению главным образом в случаях невозможности другого лечения.

Насколько же вескими были научные основания, на которых построена формулировка официального предостережения FDA при использовании ТИК, и в какой степени они отражают реальные риски развития опухолей кожи при использовании этих препаратов в рекомендуемых дозах и схемах для лечения АтД?

Во-первых, предостережение основывалось на возможных рисках чрезкожной абсорбции и негативного влияния ТИК на системные механизмы противоопухолевой защиты. Однако эти предположения не стыкуются с уже известными к тому времени результатами изучения фармакокинетики ТИК у людей. В начале 2000-х годов продемонстрирована минимальная выраженность системной абсорбции и резорбтивного действия такролимуса при топическом применении в форме 0,1% мази как у детей [22], так и у взрослых пациентов с АтД [23]. Примерно в это же время установлено крайне низкое проникновение в кровотоки пимекролимуса в форме 1% крема у больных АтД [24, 25], а также то, что этот ТИК обладает еще меньшей системной абсорбцией, чем такролимус в форме 0,1% мази [26].

Во-вторых, эксперты FDA руководствовались данными о развитии опухолей у пациентов, подверженных иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов с системным введением такролимуса. Действительно, на рубеже XX–XXI веков установлено, что длительное системное применение такролимуса и других иммуносупрессантов у реципиентов с пересаженными органами увеличивает частоту возникновения плоскоклеточного рака и некоторых других злокачественных опухолей [27]. Развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных расстройств и лимфомы связывали с подавлением такролимусом иммунного ответа против вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) у ВЭБ-серонегативных реципиентов при пересадке органов от ВЭБ-серопозитивных доноров [28]. Однако системное использование такролимуса обеспечивает несопоставимо более высокую концентрацию препарата в крови, чем его местное применение.

В-третьих, отправной точкой для заключения об онкогенном потенциале ТИК послужили данные экспериментальных исследований на животных. Так, в 2003 г. описана способность такролимуса при длительном (20 нед) топическом применении у мышей повышать частоту развития новообразований кожи, индуцированных канцерогенами диметилбензантраценом и тетрадеканойлфорболацетатом. На этой модели ТИК также вызывал значительное снижение соотношения CD4/CD8-субпопуляций Т-клеток в паховых и подмышечных лимфатических узлах, что, по мнению авторов, подтверждало связь стимуляции онкогенеза с иммуносупрессивным действием препарата [29]. Эти выводы поддерживались данными другой работы о том, что концентрация такролимуса, применяемого топически, в дренирующих лимфатических узлах была такой же высокой, как и в лимфатических узлах мышей, получающих ингибитор кальциневрина системно, несмотря на то, что концентрация такролимуса в сыворотке крови животных, получавших препарат в форме мази, была в 50–100 раз ниже [30]. Такую

информацию, безусловно, нельзя было игнорировать. Но одновременно возникал вопрос: в какой степени полученные в эксперименте *in vivo* результаты можно экстраполировать непосредственно на человека, в частности, на применение ТИК у больных АтД [31]? воспроизводимость результатов экспериментальных исследований довольно часто становится объектом дискуссии, и данный случай не явился исключением. В 2011 г. были опубликованы совершенно противоположные данные экспериментальных исследований влияния такролимуса на канцерогенез в условиях аналогичной модели на мышах с использованием диметилбензантрацена как индуктора и тетрадеканоилфорболацетата как промотора опухолевого процесса. 18-недельное применение такролимуса в форме 0,03 и 0,1% мази статистически значимо и дозозависимым образом снижало частоту развития индуцированных канцерогенами опухолей и гиперплазии кожи [32].

В-четвертых, фундаментом для онкологического предостережения FDA были единичные сообщения о развитии неоплазии кожи у пациентов, получавших ТИК. Однако во всех этих случаях причинно-следственная связь между применением ТИК и возникновением опухолей не была установлена.

Как результат вскоре после опубликования предостережения FDA в научных периодических изданиях появился целый ряд критических комментариев, ставящих под сомнение состоятельность этого предостережения [16–18].

Клинические исследования, результаты которых поддерживают предостережение FDA о риске лимфомы и рака кожи в результате применения ТИК

Данные литературы о канцерогенном потенциале ТИК весьма противоречивы. Вместе с тем результаты некоторых крупных наблюдательных исследований в той или иной степени поддерживают онкологическое предостережение FDA в отношении этих препаратов.

В ретроспективном когортном исследовании, основанном на данных интегрированной системы оказания медицинской помощи 953 064 пациентам с диагнозом АтД или экзема в период с 2001 по декабрь 2004 г., Нуи и соавт. сравнили показатели заболеваемости разными опухолями среди пациентов, получавших и не получавших ТИК. Скорректированные по возрасту и полу отношение рисков (HR) всех видов злокачественных новообразований составило 0,93 ($p=0,306$) для пациентов, получавших такролимус, и 1,15 ($p=0,054$) для больных, получавших пимекролимус. Т-клеточная лимфома была единственной опухолью, риск которой был статистически значимо выше у лиц, подверженных воздействию обоих ТИК: HR=5,04 ($p<0,001$) для

такролимуса, HR=3,76 ($p=0,01$) для пимекролимуса. Однако с большой вероятностью в 4 из 16 выявленных случаев Т-клеточная лимфома развилась еще до начала лечения такролимусом или пимекролимусом. После исключения этих четырех случаев из анализа отношение рисков Т-клеточной лимфомы, скорректированное по возрасту и полу, составило 5,44 ($p<0,001$) для такролимуса и 2,32 ($p=0,086$) для пимекролимуса. Не выявлено статистически значимой связи применения ТИК и риска других форм злокачественных новообразований, включая меланому. Авторы делают вывод, с одной стороны, об отсутствии существенной связи между применением обоих ТИК и общей онкологической заболеваемостью, а с другой стороны, о том, что использование такролимуса у больных АтД может повышать риск Т-клеточной лимфомы [33].

В другом ретроспективном когортном исследовании, основанном на данных о страховых возмещениях, подкрепленных медицинской документацией, Schneeweiss и соавт. оценили риск развития лимфомы среди пациентов с дерматитом, получавших лечение ТИК или ТКС. С января 2002-го по июнь 2006 г. выявлены крупные когорты пациентов, начавших лечение пимекролимусом, такролимусом или ТКС, а также когорты лиц с нелеченным дерматитом и случайно выбранными участниками, представляющими общую популяцию. При средней продолжительности наблюдения около 1,3 года частота развития лимфомы кожи у лиц, которых лечили пимекролимусом или такролимусом, была несколько выше, чем у нелеченных пациентов, но не отличалась от таковой у больных дерматитом, получавших ТКС. В сравнении с общей популяцией все три варианта местного лечения были связаны с увеличением риска развития лимфомы: отношение рисков составило 2,89 для пимекролимуса, 2,82 — для такролимуса и 2,1 — для ТКС. По мнению авторов, такие результаты могли отражать повышенное выявление ранее недиагностированных лимфом в результате усиленного наблюдения за пациентами с более тяжелыми формами кожных заболеваний. Кроме того, в этом исследовании установлен больший риск лимфомы при использовании высокоактивных ТКС по сравнению с применением ТКС с умеренной активностью, что допускает обратную причинно-следственную связь: частота развития лимфомы могла зависеть не от проводимого местного лечения, а от степени выраженности воспаления в пораженной коже [34].

Исследования, опровергающие наличие онкогенного потенциала у ТИК

В других работах не обнаружено связи между использованием ТИК и риском лимфомы и других опухолей кожи.

В одном из ранних исследований «случай-контроль» Margolis и соавт. определили частоту развития немеланомного рака кожи у взрослых с дерматитом (главным образом АтД), получавшими ($n=3074$) и не получавшими ($n=2394$) ТИК. Установлено, что применение ТИК ассоциировано с более низкими шансами рака кожи: отношение шансов составило 0,38, а после коррекции по возрасту, полу и анамнезу заболевания — 0,54. При этом отношение шансов даже снижалось с увеличением кумулятивной дозы ТИК. Авторы сделали однозначное заключение, что применение ТИК не увеличивает риск немеланомного рака кожи у взрослых [35].

Arellano и соавт. в рамках крупного британского ретроспективного исследования в популяции, включающей 3,5 млн человек, установили связь повышенного риска лимфомы с самим АтД, но не с применением ТИК. В отличие от применения ТИК использование ТКС было ассоциировано с риском лимфомы, причем длительность лечения и активность ТКС были факторами, определяющими степень этого риска [36].

Siegfried и соавт. в систематическом обзоре оценили безопасность ТИК и ТКС при их длительном (более 12 нед) применении у больных АтД в возрасте до 12 лет. В обзор включили 6 работ, в которых суммарно 1999 детей получали ТКС низкой или умеренной активности, и 21 исследование, в которых у 5825 пациентов оценивали эффективность и безопасность ТИК. В 5 работах по изучению ТКС и 8 клинических испытаниях ТИК (5 из них — двойные слепые исследования пимекролимуса, 3 — двойные слепые исследования такролимуса) были группы сравнения, в которых пациенты получали топический носитель без активных ингредиентов. Число и выраженность местных и системных нежелательных явлений у больных, получавших ТИК, не отличались от таковых в группах сравнения. Не зарегистрировано ни одного случая лимфомы и других опухолей кожи во всех клинических исследованиях, включенных в обзор. На этом основании сделан вывод об убедительности ранее опубликованных данных по безопасности и эффективности долгосрочного использования ТИК в педиатрической практике [37].

Сходные заключения об отсутствии связи риска опухолей кожи с применением ТИК сформулировали и в других обзорах [38] и мета-анализах [39, 40]. Помимо опровержения ассоциации между приемом ТИК и развитием опухолей кожи авторы этих работ констатируют или предполагают связь риска Т-клеточной лимфомы кожи не с проводимым лечением, а с тяжестью АтД.

В 2013 г. Сагг привел достаточно веские аргументы, критикуя онкологическое предостережение FDA и обсуждая востребованность ТИК в клинической практике. Основываясь на данных постмарке-

тингового надзора и официальной статистики, он привел два варианта сравнительной оценки частоты лимфомы кожи среди всего населения США и американцев, получавших пимекролимус: риск возникновения этой опухоли на фоне лечения ТИК был ниже либо в 3, либо даже в 54 раза в сравнении с таковым в общей популяции [41]. Возможно, представленное автором сравнение показателей заболеваемости лимфомой кожи из разных независимых источников не вполне правомерно. Так или иначе, эта работа вселяет оптимизм по вопросу онкологической безопасности ТИК.

Взвешенные выводы о наличии/отсутствии онкогенного действия ТИК, сформулированные на основе результатов крупных когортных проспективных исследований

В 2015 г. опубликовано крупнейшее на тот момент американское проспективное когортное исследование онкологической безопасности пимекролимуса у детей с АтД. В работу включены 7457 пациентов, получивших в среднем по 793 г 1% крема пимекролимуса. Наблюдение суммарно составило 26 792 человеко-лет. На фоне применения пимекролимуса стандартизированное отношение заболеваемости любыми злокачественными новообразованиями, лимфомой и лейкоемией составило соответственно 1,2; 2,9 и 2 в сопоставлении с популяционными данными, скорректированными по возрасту. Во всех случаях увеличение онкологической заболеваемости не имело статистической значимости. За весь период наблюдения в указанной когорте пациентов не зарегистрировано развития меланомы и других типов рака кожи; выявлено лишь пять случаев неоплазий, в том числе два — лимфомы, два — острой лимфобластной лейкоемии и один — остеосаркомы. Оба случая лейкоемии установлены через несколько месяцев от даты включения пациентов в исследование, а один из случаев лимфомы выявлен примерно через год после включения. В последних трех случаях пациенты за короткий отрезок времени успели получить лишь минимальные кумулятивные дозы ТИК (30–60 г 1% крема), что делает прямую причинно-следственную связь сомнительной. Авторы считают повышение риска развития злокачественных опухолей у больных АтД, которые подвергаются топическому лечению пимекролимусом, маловероятным [42].

В 2018 г. обнародованы результаты крупнейшего в мире многоцентрового когортного исследования с детально проработанным дизайном, выполненного в четырех европейских странах (Нидерланды, Дания, Швеция и Великобритания) и проясняющего степень онкологической безопасности ТИК у детей и взрослых [43]. Проведено сравнение показателей заболеваемости лимфомой и раком кожи у пациентов, подвергнутых лечению топическими формами такролимуса или пимекролимуса, с таковыми у па-

циентов, получавшими ТКС с умеренной и высокой активностью, а также с нелеченными субъектами, представляющими общую популяцию.

Исследование включало 19 948 детей и 66 127 взрослых, получавших такролимус, 23 840 детей и 37 417 взрослых, получавших пимекролимус, 584 121 лиц, применявших ТКС, и 257 074 нелеченных субъекта. Заболеваемость лимфомой на 100 000 человеко-лет при использовании такролимуса составила примерно 10 случаев у детей и 41 случай у взрослых, а при использовании пимекролимуса 3 – у детей и 27 – у взрослых. В сопоставлении с пациентами, получавшими ТКС, отношение заболеваемости всеми типами лимфомы на фоне применения такролимуса составило 3,74 у детей и 1,27 у взрослых, а на фоне применения пимекролимуса – 1,07 у детей и 1,03 у взрослых. Среди разных типов лимфом самое высокое отношение заболеваемости установлено для лимфомы Ходжкина у детей (3,17) и Т-клеточной лимфомы кожи у взрослых (1,76). Самое высокое отношение заболеваемости у пациентов, применявших пимекролимус, по сравнению с пациентами, получавшими ТКС, выявлено для Т-клеточной лимфомы кожи у взрослых (1,31). По сравнению с нелеченными субъектами взрослые, использовавшие ТКС, имели большую заболеваемость Т-клеточной лимфомой кожи. Не обнаружено существенных ассоциаций между использованием ТИК и риском развития злокачественной меланомы и других типов рака кожи.

Обращает на себя внимание выраженная зависимость заболеваемости лимфомой от кумулятивной дозы обоих ТИК. При этом на фоне применения пимекролимуса в низких кумулятивных дозах (менее 50 г 1% крема) заболеваемость Т-клеточной лимфомой кожи была в 2 раза ниже, чем на фоне применения ТКС. Последний факт косвенно указывает на вероятную ассоциацию повышения риска опухолей кожи не с вариантом проводимого лечения, а с тяжестью заболевания, которая обычно находится в прямой связи с объемом лекарственной терапии.

Авторы делают вывод о том, что использование ТИК все-таки связано с повышенным риском лимфомы, вместе с тем подчеркивая, что на результаты работы могли повлиять тяжесть АтД, усиленное наблюдение за тяжелыми пациентами и обратные причинно-следственные связи. Очень низкий уровень заболеваемости опухолями кожи позволил предположить, что даже если повышенный риск неоплазий кожи вызван непосредственно применением ТИК, это представляет несущественный дополнительный риск для отдельных пациентов [43].

Заключение

Не вызывают сомнения востребованность и клиническая эффективность ТИК у больных АтД. Вместе с тем онкологическое предостережение FDA

в отношении ТИК уже 15 лет сдерживает широкое применение этих препаратов, что лишает многих пациентов действенной альтернативы топическим стероидам как в лечении обострений АтД, так и в контроле субклинического воспаления в период ремиссии заболевания. За эти годы предостережение неоднократно опровергалось, однако результаты некоторых исследований по крайней мере отчасти поддерживают онкологическую настороженность при применении ТИК. Вместе с тем опубликован ряд работ, которые говорят о том, что у больных АтД риск опухолей кожи связан скорее с тяжестью аллергического заболевания, а не с вариантом топического лечения [44, 45]. Отсутствие доказательств клинически значимого онкогенного действия ТИК подчеркивается во многих руководствах по лечению АтД, опубликованных в последнее десятилетие. Приведенные в настоящем обзоре данные в совокупности говорят об отсутствии риска меланомы и других форм рака кожи при использовании ТИК, но не позволяют полностью исключить риск лимфомы кожи. При этом очень низкая степень потенциального риска для отдельно взятого пациента дает основание практикующему врачу пренебречь этим риском при выборе ТИК как средства лечения АтД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Odhiambo J.A., Williams H.C., Clayton T.O., Robertson C.F., Asher M.I.; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124. N 6. P. 1251–1258.e23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
2. Mortz C.G., Andersen K.E., Poulsen L.K., Kjaer H.F., Broesby-Olsen S., Bindslev-Jensen C. Atopic diseases and type I sensitization from adolescence to adulthood in an unselected population (TOACS) with focus on predictors for allergic rhinitis // *Allergy*. 2019. Vol. 74. N 2. P. 308–317. doi: 10.1111/all.13630
3. Andersen Y.M., Egeberg A., Skov L., Thyssen J.P. Comorbidities of atopic dermatitis: beyond rhinitis and asthma // *Curr Dermatol Rep*. 2017. Vol. 6. N 1. P. 35–41. doi: 10.1007/s13671-017-0168-7
4. Ellis C.N., Mancini A.J., Paller A.S., Simpson E.L., Eichenfield L.F. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients // *Semin Cutan Med Surg*. 2012. Vol. 31. N 3 Suppl. P. S18–S22. doi: 10.1016/j.sder.2012.07.006
5. Wan J., Mitra N., Hoffstad O.J., Yan A.C., Margolis D.J. Longitudinal atopic dermatitis control and persistence vary with timing of disease onset in children: a cohort study // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 81. N 6. P. 1292–1299. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.016
6. Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C., Barington T., Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities // *Allergy*. 2015. Vol. 70. N 7. P. 836–845. doi: 10.1111/all.12619
7. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Амбарчян Э.Т., Аршинский М.И. и соавт. Клинические рекомендации. Атопический дерматит [интернет]. М.; 2020. Дата обращения: 10.06.2020. Доступ

- по ссылке: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf
8. 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*. 2019. Vol. 33. N 7. P. 1436. Corrected and republished from: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32. N 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
 9. 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 II // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32. N 6. P. 850–878. doi: 10.1111/jdv.14888
 10. Purohit V.S., Ports W.C., Wang C., Riley S. Systemic tofacitinib concentrations in adult patients with atopic dermatitis treated with 2% tofacitinib ointment and application to pediatric study planning // *J Clin Pharmacol*. 2019. Vol. 59. N 6. P. 811–820. doi: 10.1002/jcph.1360
 11. Yang H., Wang J., Zhang X., Zhang Y., Qin Z.L., Wang H., Luo X.Y. Application of topical phosphodiesterase 4 inhibitors in mild to moderate atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Dermatol*. 2019. Vol. 155. N 5. P. 585–593. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0008
 12. Rajagopalan M., De A., Godse K., Krupa Shankar D.S., Zavar V., Sharma N., et al. Guidelines on management of atopic dermatitis in India: an evidence-based review and an expert consensus // *Indian J Dermatol*. 2019. Vol. 64. N 3. P. 166–181. doi: 10.4103/ijd.IJD_683_18
 13. Reda A.M., Elgendi A., Ebraheem A.I., Aldraibi M.S., Qari M.S., Abdulghani M.M., Luger T. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas // *J Dermatolog Treat*. 2019. Vol. 30. N 4. P. 366–373. doi: 10.1080/09546634.2018.152482
 14. Калюжин О.В. Персистирующее субклиническое воспаление в коже как фактор риска обострений атопического дерматита: от патофизиологии к лечению // *Российский Аллергологический Журнал*. 2017. Т. 14. № 4–5. С. 108–119. doi: 10.36691/RJA302
 15. Tang T.S., Bieber T., Williams H.C. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133. N 6. P. 1615–1625.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1079
 16. Luger T.A., Gollnick H. Viewpoint of the German Dermatologic Society (DDG) concerning the decision of the American Food and Drug Administration (FDA) on the use of pimecrolimus cream and tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis (neurodermatitis) // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005. Vol. 3. N 6. P. 415–416. (In German). doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.05038.x
 17. Ormerod A.D. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? // *Br J Dermatol*. 2005. Vol. 153. N 4. P. 701–705. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06899.x
 18. Ring J., Mohrenschlager M., Henkel V. The US FDA ‘black box’ warning for topical calcineurin inhibitors: an ongoing controversy // *Drug Saf*. 2008. Vol. 31. N 3. P. 185–198. doi: 10.2165/00002018-200831030-00001
 19. fda.gov [Internet]. FDA Issues Public Health Advisory Informing Health Care Providers of Safety Concerns Associated with the Use of Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic. Дата обращения: 10.06.2020. Доступ по ссылке: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm153960.htm>
 20. fda.gov [Internet]. FDA Issues Public Health Advisory Informing Health Care Providers of Safety Concerns Associated with the Use of Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic. Дата обращения: 10.06.2020. Доступ по ссылке: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108580.htm>
 21. ema.europa.eu [Internet]. European Medicines Agency recommends cautious use of Protopic/Protopy and Elidel. London, 27 March 2006. Doc. Ref. EMEA/98882/2006. Дата обращения: 10.06.2020. Доступ по ссылке: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-cautious-use-protopic-protopy-elidel_en.pdf
 22. Harper J., Smith C., Rubins A., Green A., Jackson K., Zigure S., et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis // *J Invest Dermatol*. 2005. Vol. 124. N 4. P. 695–659. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23644.x
 23. Rubins A., Gutmane R., Valdmane N., Stevenson P., Foster C., Undre N. Pharmacokinetics of 0.1% tacrolimus ointment after first and repeated application to adults with moderate to severe atopic dermatitis // *J Invest Dermatol*. 2005. Vol. 125. N 1. P. 68–71. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23754.x
 24. Ling M., Gottlieb A., Pariser D., Caro I., Stewart D., Scott G., Abrams K. A randomized study of the safety, absorption and efficacy of pimecrolimus cream 1% applied twice or four times daily in patients with atopic dermatitis // *J Dermatolog Treat*. 2005. Vol. 16. N 3. P. 142–148. doi: 10.1080/09546630510033159
 25. Van Leent E.J., Ebelin M.E., Burtin P., Dorobek B., Spuls P.I., Bos J.D. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel, SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis // *Dermatology*. 2002. Vol. 204. N 1. P. 63–68. doi: 10.1159/000051813
 26. Draelos Z., Nayak A., Pariser D., Shupack J.L., Chon K., Abrams B., Paul C.F. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison // *J Am Acad Dermatol*. 2005. Vol. 53. N 4. P. 602–609. doi: 10.1016/j.jaad.2005.06.013
 27. Euvrard S., Ulrich C., Lefrancois N. Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin // *Dermatol Surg*. 2004. Vol. 30. N 4. Pt. 2. P. 628–633. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30148.x
 28. Ellis D., Jaffe R., Green M., Janosky J.J., Lombardozzi-Lane S., Shapiro R., et al. Epstein-Barr virus-related disorders in children undergoing renal transplantation with tacrolimus-based immunosuppression // *Transplantation*. 1999. Vol. 68. N 7. P. 997–1003. doi: 10.1097/00007890-199910150-00017
 29. Niwa Y., Terashima T., Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin // *Br J Dermatol*. 2003. Vol. 149. N 5. P. 960–967. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05735.x
 30. Niwa Y., Nasr I. Are we starting to induce skin cancer in order to avoid topical steroids? // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005. Vol. 19. N 3. P. 387–389. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.01123.x
 31. Patel T.S., Greer S.C., Skinner R.B. Jr. Cancer concerns with topical immunomodulators in atopic dermatitis: overview of data and recommendations to clinicians // *Am J Clin Dermatol*. 2007. Vol. 8. N 4. P. 189–194. doi: 10.2165/00128071-200708040-00001
 32. Mitamura T., Doi Y., Kawabe M., Lilja H., Motomura M., Oishi Y., et al. Inhibitory potency of tacrolimus ointment on skin tumor induction in a mouse model of an initiation-promotion skin tumor // *J Dermatol*. 2011. Vol. 38. N 6. P. 562–570. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01046.x

33. Hui R.L., Lide W., Chan J., Schottinger J., Yoshinaga M., Millares M. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers // *Ann Pharmacother*. 2009. Vol. 43. N 12. P. 1956–1963. doi: 10.1345/aph.1M278
 34. Schneeweiss S., Doherty M., Zhu S., Funch D., Schlienger R.G., Fernandez-Vidaurre C., Seeger J.D. Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma // *Dermatology*. 2009. Vol. 219. N 1. P. 7–21. doi: 10.1159/000209289
 35. Margolis D.J., Hoffstad O., Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults // *Dermatology*. 2007. Vol. 214. N 4. P. 289–295. doi: 10.1159/000100879
 36. Arellano F.M., Arana A., Wentworth C.E., Fernandez-Vidaurre C., Schlienger R.G., Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 123. N 5. P. 1111–1116, 116.e1–13. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.028
 37. 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 Pediatrics*. 2016. Vol. 16. P. 75. doi: 10.1186/s12887-016-0607-9
 38. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Hebert A.A. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice // *J Am Acad Dermatol*. 2013. Vol. 14. N 3. P. 163–178. doi: 10.1007/s40257-013-0020-1
 39. Legendre L., Barnetteche T., Mazereeuw-Hautier J., Meyer N., Murrell D., Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol*. 2015. Vol. 72. N 6. P. 992–1002. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1116
 40. Cury Martins J., Martins C., Aoki V., Gois A.F., Ishii H.A., da Silva E.M. Topical tacrolimus for atopic dermatitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Vol. 2015. N 7. P. CD009864. doi: 10.1002/14651858.CD009864.pub2
 41. Carr W.W. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations // *Paediatric Drugs*. 2013. Vol. 15. N 4. P. 303–310. doi: 10.1007/s40272-013-0013-9
 42. Margolis D.J., Abuabara K., Hoffstad O.J., Wan J., Raimondo D., Bilker W.B. Association between malignancy and topical use of pimecrolimus // *JAMA Dermatol*. 2015. Vol. 151. N 6. P. 594–599. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.4305
 43. Castellsague J., Kuiper J.G., Pottgard A., Anveden Berglind I., Dedman D., Gutierrez L., et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation – JOELLE study) // *Clin Epidemiol*. 2018. Vol. 10. P. 299–310. doi: 10.2147/CLEP.S146442
 44. Mansfield K.E., Schmidt S.A., Darvalics B., Mulick A., Abuabara K., Wong A.Y., et al. Association between atopic eczema and cancer in England and Denmark // *JAMA Dermatol*. 2020. P. e201948. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1948
 45. Muir A.B., Whelan K.A., Dougherty M.K., Aaron B., Navarre B., Aceves S.S., et al. The potential for malignancy from atopic disorders and allergic inflammation: a systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Allergy*. 2020. Vol. 50. N 2. P. 147–159. doi: 10.1111/cea.13537
- REFERENCES
1. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251–1258.e23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
 2. Mortz CG, Andersen KE, Poulsen LK, Kjaer HF, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C. Atopic diseases and type I sensitization from adolescence to adulthood in an unselected population (TOACS) with focus on predictors for allergic rhinitis. *Allergy*. 2019;74(2):308–317. doi: 10.1111/all.13630
 3. Andersen YM, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Comorbidities of atopic dermatitis: beyond rhinitis and asthma. *Curr Dermatol Rep*. 2017;6(1):35–41. doi: 10.1007/s13671-017-0168-7
 4. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg*. 2012;31(3 Suppl):S18–S22. doi: 10.1016/j.sder.2012.07.006
 5. Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, Yan AC, Margolis DJ. Longitudinal atopic dermatitis control and persistence vary with timing of disease onset in children: a cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(6):1292–1299. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.016
 6. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836–845. doi: 10.1111/all.12619
 7. Kubanov AA, Namazova-Baranova LS, Haitov RM, Il'ina NI, Ambarchyan ET, Arshinskii MI, et al. Clinical guidelines. Atopic dermatitis [Internet]. Moscow; 2020 [cited 2020 Jun 10]. Available from: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf (In Russ.).
 8. 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*. 2019;33(7):1436. Corrected and republished from: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
 9. 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 II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888
 10. Purohit VS, Ports WC, Wang C, Riley S. Systemic tofacitinib concentrations in adult patients with atopic dermatitis treated with 2% tofacitinib ointment and application to pediatric study planning. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(6):811–820. doi: 10.1002/jcph.1360
 11. Yang H, Wang J, Zhang X, Zhang Y, Qin ZL, Wang H, Luo XY. Application of topical phosphodiesterase 4 inhibitors in mild to moderate atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(5):585–593. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0008
 12. Rajagopalan M, De A, Godse K, Krupa Shankar DS, Zawar V, Sharma N, et al. Guidelines on management of atopic dermatitis in India: an evidence-based review and an expert consensus. *Indian J Dermatol*. 2019;64(3):166–181. doi: 10.4103/ijd.IJD_683_18
 13. Reda AM, Elgendi A, Ebraheem AI, Aldraibi MS, Qari MS, Abdulghani MMR, Luger T. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(4):366–373. doi: 10.1080/09546634.2018.152482
 14. Kalyuzhin OV. Persistiruyushchee subklinicheskoe vospalenie v kozhe kak faktor riska obostrenii atopicheskogo dermatita: ot patofiziologii k lecheniyu. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(4–5):108–111 (In Russ.). doi: 10.36691/RJA302

15. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1615–1625.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1079
16. Luger TA, Gollnick H. Viewpoint of the German Dermatologic Society (DDG) concerning the decision of the American Food and Drug Administration (FDA) on the use of pimecrolimus cream and tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis (neurodermatitis). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3(6):415–416 (In German). doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.05038.x
17. Ormerod AD. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol*. 2005;153(4):701–705. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06899.x
18. Ring J, Mohrenschrager M, Henkel V. The US FDA 'black box' warning for topical calcineurin inhibitors: an ongoing controversy. *Drug Saf*. 2008;31(3):185–198. doi: 10.2165/00002018-200831030-00001
19. fda.gov [Internet]. FDA Issues Public Health Advisory Informing Health Care Providers of Safety Concerns Associated with the Use of Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic [cited 2020 Jun 10]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm153960.htm>
20. fda.gov [Internet]. FDA Issues Public Health Advisory Informing Health Care Providers of Safety Concerns Associated with the Use of Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic [cited 2020 Jun 10]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108580.htm>
21. ema.europa.eu [Internet]. European Medicines Agency recommends cautious use of Protopic/Protopy and Elidel. London, 27 March 2006. Doc. Ref. EMEA/98882/2006 [cited 2020 Sep 2]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-cautious-use-protopic/protopy-elidel_en.pdf – Link active 10.06.2020.
22. Harper J, Smith C, Rubins A, Green A, Jackson K, Zigure S, et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2005;124(4):695–659. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23644.x
23. Rubins A, Gutmane R, Valdmane N, Stevenson P, Foster C, Undre N. Pharmacokinetics of 0.1% tacrolimus ointment after first and repeated application to adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2005;125(1):68–71. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23754.x
24. Ling M, Gottlieb A, Pariser D, Caro I, Stewart D, Scott G, Abrams K. A randomized study of the safety, absorption and efficacy of pimecrolimus cream 1% applied twice or four times daily in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2005;16(3):142–148. doi: 10.1080/09546630510033159
25. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel), SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 2002;204(1):63–68. doi: 10.1159/000051813
26. Draelos Z, Nayak A, Pariser D, Shupack JL, Chon K, Abrams B, Paul CF. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):602–609. doi: 10.1016/j.jaad.2005.06.013
27. Euvrard S, Ulrich C, Lefrancois N. Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg*. 2004;30(4 Pt 2):628–633. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30148.x
28. Ellis D, Jaffe R, Green M, Janosky JJ, Lombardozi-Lane S, Shapiro R, et al. Epstein-Barr virus-related disorders in children undergoing renal transplantation with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 1999;68(7):997–1003. doi: 10.1097/00007890-199910150-00017
29. Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *Br J Dermatol*. 2003;149(5):960–967. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05735.x
30. Niwa Y, Nasr I. Are we starting to induce skin cancer in order to avoid topical steroids? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(3):387–389. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.01123.x
31. Patel TS, Greer SC, Skinner RB Jr. Cancer concerns with topical immunomodulators in atopic dermatitis: overview of data and recommendations to clinicians. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(4):189–194. doi: 10.2165/00128071-200708040-00001
32. Mitamura T, Doi Y, Kawabe M, Lilja H, Motomura M, Oishi Y, et al. Inhibitory potency of tacrolimus ointment on skin tumor induction in a mouse model of an initiation-promotion skin tumor. *J Dermatol*. 2011;38(6):562–570. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01046.x
33. Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother*. 2009;43(12):1956–1963. doi: 10.1345/aph.1M278
34. Schneeweiss S, Doherty M, Zhu S, Funch D, Schlienger RG, Fernandez-Vidaurre C, Seeger JD. Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma. *Dermatology*. 2009;219(1):7–21. doi: 10.1159/000209289
35. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology*. 2007;214(4):289–295. doi: 10.1159/000100879
36. Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Fernandez-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1111–1116. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.028
37. Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatrics*. 2016;16:75. doi: 10.1186/s12887-016-0607-9
38. Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2013;14(3):163–178. doi: 10.1007/s40257-013-0020-1
39. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):992–1002. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1116
40. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD009864. doi: 10.1002/14651858.CD009864.pub2
41. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatric Drugs*. 2013;15(4):303–310. doi: 10.1007/s40272-013-0013-9
42. Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad OJ, Wan J, Raimondo D, Bilker WB. Association between malignancy and topical use of pimecrolimus. *JAMA Dermatol*. 2015;151(6):594–599. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.4305

43. Castellsague J, Kuiper JG, Pottegard A, Anveden Berglind I, Dedman D, Gutierrez L, et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation – JOELLE study). *Clin Epidemiol.* 2018;10:299–310. doi: 10.2147/CLEP.S146442
44. Mansfield KE, Schmidt SAJ, Darvalics B, Mulick A, Abuabara K, Wong AY, et al. Association between atopic eczema and cancer in England and Denmark. *JAMA Dermatol.* 2020:e201948. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1948
45. Muir AB, Whelan KA, Dougherty MK, Aaron B, Navarre B, Aceves SS, et al. The potential for malignancy from atopic disorders and allergic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(2):147–159. doi: 10.1111/cea.13537

Информация об авторе / Information about the author

Калюжин Олег Витальевич, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2.
E-mail: kalyuzhin@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

Oleg V. Kalyuzhin, professor of Department of Clinical Immunology and Allergy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), MD, PhD, professor. Address: 8, bldg 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.
E-mail: kalyuzhin@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

Дополнительные утверждения

Автор согласен на публикацию представленной работы. Автор подтверждает, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены при поддержке Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Funding information

Research, analysis and preparation of the article were realized with support from I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Conflict of interest

The author has no conflict of interest in relation to this paper.