

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

Москва - 2015

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю "Дерматовенерология", раздел «Атопический дерматит»:

1. Прошутинская Диана Владиславовна – ведущий научный сотрудник дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г.Москва.
2. Чикин Вадим Викторович – старший научный сотрудник дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г.Москва.
3. Знаменская Людмила Федоровна – ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г.Москва.
4. Монахов Константин Николаевич – профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.
5. Заславский Денис Владимирович – профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.
6. Минеева Алина Аркадьевна – младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, г.Москва.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10 L20

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В патогенезе АтД важную роль играет наследственная детерминированность, приводящая к нарушению состояния кожного барьера, дефектам иммунной системы (стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией IgE), гиперчувствительности к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизации патогенными микроорганизмами (*Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur*), а также дисбалансу вегетативной нервной системы с повышением продукции медиаторов воспаления.

Атопический дерматит – одно из наиболее распространенных заболеваний (от 20% до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах.

Заболеваемость АтД за последние 16 лет возросла в 2,1 раза. Распространенность АтД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения – 1–3%. Согласно данным Федерального статистического наблюдения в 2014 году в Российской Федерации заболеваемость атопическим дерматитом составила 230,2 случаев на 100000 населения, а распространенность – 443,3 случая на 100000 всего населения. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость атопическим дерматитом составила 983,5 случаев на 100000 соответствующего населения, а распространенность – 1709,7 случаев на 100000 всего населения. Заболеваемость атопическим дерматитом среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в Российской Федерации составила 466,6 случаев на 100000 соответствующего населения, распространенность – 1148,3 случаев на 100000 соответствующего населения.

Атопический дерматит развивается у 80% детей, оба родителя которых страдают этим заболеванием, и более чем у 50% детей – когда болен только один родитель, при этом риск развития заболевания увеличивается в полтора раза, если больна мать.

Раннее формирование атопического дерматита (в возрасте от 2 до 6 месяцев) отмечается у 45% больных, в течение первого года жизни – у 60% больных. К 7 годам у 65% детей, а к 16 годам у 74% детей с атопическим дерматитом наблюдается спонтанная ремиссия заболевания. У 20–43% детей с

атопическим дерматитом в последующем развивается бронхиальная астма и вдвое чаще – аллергический ринит.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Возрастные периоды

Возрастные особенности локализации и морфологии кожных элементов отличают атопический дерматит от других экзематозных и лихеноидных заболеваний кожи. Основные различия клинических проявлений по возрастным периодам заключаются в локализации очагов поражения и соотношении экссудативных и лихеноидных компонентов.

Зуд является постоянным симптомом заболевания во всех возрастных периодах.

Младенческий период АДД обычно начинается с 2–3 месяцев жизни ребёнка. В этот период преобладает экссудативная форма заболевания, при которой воспаление носит острый или подострый характер. Клиническая картина представлена эритематозными пятнами, папулами и везикулами на щеках, лбу и/или волосистой части головы, сопровождающимися интенсивным зудом, отёчностью, мокнутием. Дермографизм обычно красный. Начальные проявления заболевания локализуются также на разгибательных и сгибательных поверхностях конечностей. К концу этого периода очаги сохраняются преимущественно в складках крупных суставов (коленных и локтевых), а также в области запястий и шеи. Течение заболевания в значительной степени связано с алиментарными факторами. Младенческий период АДД обычно заканчивается ко второму году жизни ребенка выздоровлением (у 50% больных) или переходит в следующий период (детский).

Детский период АДД характеризуется высыпаниями, которые носят менее экссудативный характер, чем в младенческом периоде, и представлены воспалительными милиарными и/или лентикулярными папулами, папуло-везикулами и эритематозно-сквамозными элементами, локализующимися на коже верхних и нижних конечностей, в области запястий, предплечий, локтевых и подколенных сгибов, голеностопных суставов и стоп. Дермографизм становится смешанным или белым. Появляются пигментация век, дисхромии, нередко ангулярный хейлит. Состояние кожи меньше зависит от алиментарных факторов. Появляется сезонность течения заболевания с обострениями весной и осенью.

Подростковый и взрослый период АДД характеризуется высыпаниями преимущественно на сгибательной поверхности конечностей (в локтевых и подколенных складках, сгибательных поверхностях голеностопных и лучезапястных суставов), на задней поверхности шеи, в заушных областях.

Высыпания представлены эритемой, папулами, шелушением, инфильтрацией, лихенификацией, множественными эскориациями и трещинами. В местах разрешения высыпаний в очагах поражения остаются участки гипо- или гиперпигментации. Со временем у большинства пациентов кожа очищается от высыпаний, поражёнными остаются лишь подколенные и локтевые сгибы.

У большинства больных к 30 годам наблюдается неполная ремиссия заболевания (сохраняются сухость кожи, ее повышенная чувствительность к раздражителям, возможны умеренные сезонные обострения).

Стадии болезни

Стадия обострения или выраженных клинических проявлений характеризуется наличием эритемы, папул, микровезикул, мокнутия, множественных эскориаций, корок, шелушения; зуда разной степени интенсивности.

Стадии ремиссии:

- при неполной ремиссии отмечается значительное уменьшение симптомов заболевания с сохранением инфильтрации, лихенификации, сухости и шелушения кожи, гипер- или гипопигментации в очагах поражения;
- полная ремиссия характеризуется отсутствием всех клинических симптомов заболевания.

Распространённость кожного процесса

При *ограниченно-локализованном процессе* площадь поражения не превышает 10% кожного покрова.

При *распространённом процессе* площадь поражения составляет более 10% кожного покрова.

Степень тяжести процесса

Лёгкое течение заболевания характеризуется преимущественно ограниченно-локализованными проявлениями кожного процесса, незначительным кожным зудом, редкими обострениями (реже 1–2 раз в год), продолжительностью рецидива до 1 месяца преимущественно в холодное время года. Длительность ремиссии составляет 8–10 месяцев и более. Отмечается хороший эффект от проводимой терапии.

При *среднетяжёлом течении* отмечается распространённый характер поражения. Частота обострений – 3–4 раза в год с увеличением их продолжительности. Длительность ремиссий составляет 2–3 месяца. Процесс приобретает упорное, торпидное течение с незначительным эффектом от проводимой терапии.

При *тяжёлом течении* заболевания кожный процесс носит распространённый или диффузный характер с длительными обострениями, редкими и непродолжительными ремиссиями (частота обострений – 5 раз в год и более, длительность ремиссии 1–1,5 месяца). Лечение приносит кратковременное и незначительное улучшение. Отмечается выраженный зуд, приводящий к нарушениям сна.

Клинические формы

Экссудативная форма наблюдается преимущественно у детей грудного возраста, характеризуется симметричными эритематозными, папуло-везикулезными высыпаниями на коже лица и волосистой части головы, отмечается экссудация с образованием чешуйко-корок. В дальнейшем высыпания распространяются на кожу наружной поверхности голени, предплечий, туловища и ягодиц, а также могут появляться в естественных складках кожи. Дермографизм красный или смешанный. Субъективно отмечается зуд кожных покровов различной интенсивности.

Эритематозно-сквамозная форма чаще наблюдается у детей в возрасте от 1,5 до 3 лет, характеризуется наличием зудящих узелков, эрозий и эксфолиаций, а также незначительной эритемой и инфильтрацией в области высыпаний на коже туловища, верхних и нижних конечностей, реже – на коже лица. Дермографизм розовый или смешанный.

Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией наблюдается у детей в возрасте от 3 лет и взрослых лиц, характеризуется эритематозно-сквамозными и папулезными очагами. Кожа сухая, лихенифицированная, с большим количеством эксфолиаций и мелкопластинчатых чешуек. Высыпания локализуются преимущественно на сгибательной поверхности конечностей, тыльной поверхности кистей, передней и боковой поверхностях шеи. Наблюдается гиперпигментация кожи периорбитальной области, появление складки под нижним веком (линии Дени-Моргана). Отмечается повышенная сухость кожи. Дермографизм белый стойкий или смешанный. Зуд выраженный, постоянный, реже - приступообразный.

Лихеноидная форма наблюдается чаще всего у подростков и характеризуется сухостью, выраженным рисунком, отеком и инфильтрацией кожных покровов. Имеются крупные сливающиеся очаги лихенизации кожи. Зуд упорный, стойкий.

Пруригинозная форма наблюдается относительно редко, чаще у взрослых лиц и характеризуется высыпаниями в виде множественных изолированных плотных отековых папул, на вершине которых могут появляться мелкие пузырьки. Очаги поражения могут иметь распространенный характер с преимущественной локализацией на коже конечностей. Дермографизм выраженный белый стойкий.

Наиболее тяжелым проявлением АтД является *эритродермия*, которая характеризуется универсальным поражением кожных покровов в виде эритемы, инфильтрации, лихенификации, шелушения и сопровождается симптомами интоксикации и нарушением терморегуляции (гипертермия, озноб, лимфоаденопатия).

Осложненные формы АтД

Течение АтД часто осложняется присоединением вторичной инфекции (бактериальной, микотической или вирусной). Эта особенность отражает нарушение противoinфекционной защиты, свойственное больным АтД.

Наиболее частое инфекционное осложнение АтД – присоединение вторичной бактериальной инфекции. Оно протекает в виде *стрепто- и/или стафилодермии* с характерными кожными проявлениями на фоне обострения АтД. Пиококковые осложнения проявляются в виде различных форм пиодермии: остиофолликулитов, фолликулитов, вульгарного, реже стрептококкового импетиго, иногда – фурункулов.

Разнообразная *микотическая инфекция* (дерматофиты, дрожжеподобные, плесневые и другие виды грибов) также часто осложняет течение АтД, приводит к более продолжительному течению обострений, отсутствию улучшения или ухудшению состояния. Течение заболевания приобретает персистирующий характер. Наличие микотической инфекции может изменить клиническую картину АтД: появляются очаги с четкими фестончатыми несколько приподнятыми краями, часто рецидивируют заеды, хейлит, отмечаются поражения заушных, паховых складок, ногтевого ложа, гениталий.

Больные АтД, независимо от остроты процесса, склонны к поражению *вирусной инфекцией* (чаще вирусом простого герпеса, вирусом папилломы человека). Герпетическая суперинфекция может привести к редкому, но тяжелому осложнению – герпетической экземе Капоши. Заболевание характеризуется распространенными высыпаниями, сильным зудом, повышением температуры, быстрым присоединением пиококковой инфекции. Возможно поражение центральной нервной системы, глаз, развитие сепсиса.

Доброкачественная лимфаденопатия, как правило, связана с обострениями АтД и проявляется в виде увеличения лимфатических узлов в шейной, подмышечной, паховой и бедренной областях. Величина узлов может варьировать, они подвижны, эластичной консистенции, безболезненны. Доброкачественная лимфаденопатия проходит самостоятельно, либо на фоне проводимого лечения. Сохраняющееся, несмотря на уменьшение активности заболевания, выраженное увеличение лимфатических узлов требует проведения диагностической биопсии для исключения лимфопролиферативного заболевания.

Осложнения АтД со стороны глаз проявляются в виде рецидивирующих конъюнктивитов, сопровождающихся зудом. В тяжелых случаях хронический конъюнктивит может прогрессировать в эктропион и вызывать постоянное слезотечение.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз АтД устанавливается на основании анамнестических данных и характерной клинической картины.

Диагностические критерии АтД

Главные диагностические критерии:

- кожный зуд;

- поражение кожи: у детей первых лет жизни – высыпания на лице и разгибательных поверхностях конечностей, у детей более старшего возраста и взрослых лиц – лихенификация и расчёсы в области сгибов конечностей;
- хроническое рецидивирующее течение;
- наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников;
- начало заболевания в раннем детском возрасте (до 2 лет).

Дополнительные диагностические критерии:

- сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом);
- обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, ирританты (раздражающие вещества), пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.);
- повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови;
- эозинофилия периферической крови;
- гиперлинеарность ладоней («складчатые») и подошв;
- фолликулярный гиперкератоз («роговые» папулы на боковых поверхностях плеч, предплечий, локтей);
- зуд при повышенном потоотделении;
- сухость кожи (ксероз);
- белый дермографизм;
- склонность к кожным инфекциям;
- локализация кожного процесса на кистях и стопах;
- экзема сосков;
- рецидивирующие конъюнктивиты;
- гиперпигментация кожи периорбитальной области;
- складки на передней поверхности шеи;
- симптом Dennie–Morgan (дополнительная складка нижнего века);
- хейлит.

Для постановки диагноза АтД необходимо сочетание трёх главных и не менее трёх дополнительных критериев.

Для оценки степени тяжести АтД используют полуколичественные шкалы, из которых наиболее широкое применение получила *шкала SCORAD* (Scoring of Atopic Dermatitis). SCORAD предусматривает балльную оценку шести объективных симптомов: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутие, эксфолиации, лихенификация/шелушение, сухость кожи. Интенсивность каждого признака оценивается по 4-уровневой шкале: 0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная. При оценке площади поражения кожного покрова следует использовать правило «девятки», в котором за единицу измерения принята площадь поверхности ладони большого, эквивалентная одному проценту всей поверхности кожи. Цифрами указано значение площади для больных в возрасте старше 2 лет, а в скобках – для детей в возрасте до 2 лет. Оценку субъективных симптомов (ощущение зуда, нарушение сна)

проводят у детей в возрасте старше 7 лет и взрослых; у детей младшего возраста оценку субъективных симптомов проводят с помощью родителей, которым предварительно объясняют принцип оценки.

SCORAD European task force on atopic dermatitis

Фамилия _____ Имя _____

Дата рождения _____

Дата обследования _____

Лечебное учреждение: _____

ФИО врача: _____

A: Распространенность укажите площадь поражения _____

B: Интенсивность _____

C: Субъективные симптомы зуд + нарушение сна _____

Критерий	Выраженность	Способ расчета
Эритема		Выраженность признака
Отек / папулезные элементы		0 — отсутствует
Корки / мокнутие		1 — слабая
Экскориации		2 — умеренная
Лихенификация		3 — сильная
Сухость кожи *		* Сухость кожи оценивается вне очагов островастигматических изменений и участков лихенификации.

C: Субъективная оценка симптомов $A/5+7B/2$ _____

SCORAD $A/5+7B/2$ _____

Визуальная аналоговая шкала (средний показатель за последние 3 дня и/или ночи)

Зуд (от 0 до 10) _____

Нарушение сна (от 0 до 10) _____

Расчет индекса SCORAD производится по формуле:
 $SCORAD = A/5+7B/2+C$,
 где:
 А — распространенность поражения кожи,
 В — сумма уровней интенсивности клинических симптомов АтД,
 С — сумма оценок субъективных нарушений по визуальной аналоговой шкале.

Значения индекса могут варьировать в пределах от 0 (нет заболевания) до 103 (максимально тяжелое течение АтД).

На линейке внизу рисунка указывается точка, соответствующая степени выраженности оцениваемого субъективного признака, усредненное за последние 3 суток.

Обязательные лабораторные исследования:

1. Клинический анализ крови.
2. Клинический анализ мочи.
3. Биохимическое анализ крови

Дополнительные лабораторные исследования:

1. Определение уровня общего IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.
2. Аллергологическое исследование сыворотки крови – определение специфических IgE к пищевым, бытовым антигенам, антигенам растительного, животного и химического происхождения.

По показаниям назначаются консультации других специалистов, проводится определение антител к антигенам лямблий, аскаридам, описторхам, токсокарам в сыворотке крови.

В сложных случаях при проведении дифференциального диагноза возможно гистологическое исследование биоптатов кожи.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Атопический дерматит дифференцируют со следующими заболеваниями: себорейный дерматит, аллергический контактный дерматит, пеленочный дерматит, псориаз обыкновенный, ихтиоз обыкновенный, микробная экзема, дерматофитии, грибовидный микоз (ранние стадии), ограниченный нейродермит (лишай Видаля), актинический ретикулоид, фенилкетонурия, энтеропатический акродерматит, синдром Вискотта-Олдрича.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- достижение клинической ремиссии заболевания;
- устранение или уменьшение воспаления и кожного зуда, предупреждение и устранение вторичного инфицирования, увлажнение и смягчение кожи, восстановление её защитных свойств;
- профилактика развития тяжелых форм АД и осложнений;
- восстановление утраченной трудоспособности;
- улучшение качества жизни больных.

Общие замечания по терапии

Принципиально важным при лечении больных АД является устранение триггерных факторов (психоэмоциональные нагрузки, клещи домашней пыли, плесени, смена климатических зон, экологическое неблагополучие окружающей среды, нарушение диетического режима, нарушение правил и режима ухода за кожей, нерациональное использование синтетических моющих средств, а также шампуней, мыла, лосьонов с высоким значением pH, табачный дым и др.).

При сборе анамнеза, анализа особенностей клинических проявлений заболевания и данных обследования оценивается значимость тех или иных факторов для конкретного пациента и проводятся элиминационные мероприятия. Важными также являются санация очагов хронической инфекции, нормализация деятельности желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей.

Всем больным атопическим дерматитом вне зависимости от тяжести, распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений назначаются средства базового ухода за кожей.

При ограниченном поражении кожи, при легком и среднетяжелом течении АД при обострениях болезни назначается преимущественно наружная терапия: глюкокортикостероидные препараты для наружного применения

сильной или умеренной степени активности и/или топические блокаторы кальциневрина, не исключая базовую терапию.

После купирования обострения топические глюкокортикостероидные препараты (тГКС) и блокаторы кальциневрина отменяются, и больной продолжает использовать только базовую терапию.

При среднетяжелом течении атопического дерматита в период обострения дополнительно может назначаться фототерапия и, по показаниям, детоксикационные средства.

Терапия больных с тяжелым течением атопического дерматита включает помимо наружных средств системную медикаментозную терапию или фототерапию. В качестве системного лечения могут назначаться циклоспорин и/или системные глюкокортикостероидные препараты коротким курсом. Базовую наружную терапию продолжают вне зависимости от выбранного метода лечения.

Вне зависимости от стадии и тяжести течения атопического дерматита при необходимости применяются дополнительные методы лечения, которые включают в себя антигистаминные препараты, антибактериальные, противовирусные, антимикотические средства. На всех этапах ведения больных рекомендовано осуществление обучающих программ психореабилитационной направленности.

Больные атопическим дерматитом требуют динамического наблюдения с регулярной оценкой остроты, тяжести и распространенности кожного процесса во время каждого визита к врачу. Терапия может меняться как с усилением (переход на более высокую ступень лечения) при утяжелении клинических проявлений, так и с применением более щадящих методов терапии (понижение степени лечения) в случае положительной динамики заболевания.

В лечении детей, больных атопическим дерматитом, следует использовать исключительно те средства и методы терапии, которые разрешены к применению в детской практике в соответствии с возрастом ребенка. Предпочтительными являются лекарственные формы в виде крема и монокомпонентные наружные средства: топические глюкокортикостероидные препараты, ингибиторы кальциневрина. Комбинированные глюкокортикостероидные препараты, содержащие антибактериальные и/или антимикотические компоненты, показаны только при клиническом и/или лабораторном подтверждении бактериальной и/или грибковой инфекции. Необоснованное применение многокомпонентных наружных средств может способствовать развитию дополнительной сенсibilизации у детей.

Показания к госпитализации

- отсутствие эффекта от проводимого лечения в амбулаторных условиях;
- тяжелое течение АД, требующее системной терапии;
- присоединение вторичной инфекции, не купируемое в амбулаторных условиях;

– развитие вирусной инфекции (герпетическая экзема Капоши).

Схемы лечения

При лечении больных атопическим дерматитом широкое применение нашел ступенчатый подход для выбора адекватной терапии [1]:

- каждая последующая степень лечения является дополнением предыдущей;
- в случае присоединения инфекции к лечению необходимо добавить антисептические / антибактериальные препараты;
- при неэффективности терапии необходимо исключить нарушение комплаентности и уточнить диагноз.

	Тяжелая степень: SCORAD > 40 / упорное течение АтД (непрерывное обострение)	Системная иммуносупрессивная терапия: системные ГКС (коротким циклом), циклоспорин.
	Среднетяжелая степень: SCORAD 15–40 / рецидивирующий АтД	Седативные антигистаминные препараты, УФ терапия (УФВ, УФА1), коррекция психосоматического состояния, климатотерапия
	Легкая степень: SCORAD < 15 / транзиторный АД	тГКС или топические блокаторы кальциневрина
Базисная терапия		Обучающие программы, эмолиенты, масла для ванн, элиминационная диета у пациентов, склонных к пищевой аллергии, устранение аллергенов (в случае их выявления при аллергологическом исследовании)

1. Наружная терапия.

Эффективность наружной терапии зависит от трех основных принципов: достаточная сила препарата, достаточная доза и правильное нанесение. Наружные лекарственные средства необходимо наносить на увлажненную кожу.

Наружные противовоспалительные препараты наносят непосредственно на очаги поражения кожи и прекращают применение в случае разрешения процесса. В последнее время рекомендуют метод проактивного лечения: длительное использование малых доз топических противовоспалительных

препаратов на пораженные участки кожи в сочетании с применением эмолиентов на весь кожный покров и регулярное посещение дерматолога для оценки состояния кожного процесса [17].

Количество топического препарата для наружного применения измеряется согласно правила «длины кончика пальца» (FTU, FingerTipUnit), при этом одна 1 FTU соответствует столбику мази диаметром 5 мм и длиной, равной дистальной фаланге указательного пальца, что соответствует массе около 0,5 г. Этой дозы топического средства достаточно для нанесения на кожу двух ладоней взрослого человека, что составляет около 2% всей площади поверхности тела (таблица 1).

Таблица 1

Количество топического препарата для наружного применения в зависимости от возраста и области нанесения [18].

	FTUs/возраст				
	3–6 месяцев	1–2 года	3–5 лет	6–10 лет	Взрослые
Лицо, шея	1	1,5	1,5	2	2,5
Верхние конечности	1	1,5	2	2,5	4
Нижние конечности	1,5	2	3	4,5	8
Грудь, живот	1	2	3	3,5	7
Спина, ягодицы	1,5	3	3,5	5	7

В соответствии с клиническими проявлениями заболевания и локализацией очагов поражения могут использоваться следующие лекарственные формы: водные растворы, эмульсии, лосьоны, аэрозоли, пасты, кремы, мази.

Экстемпоральные мази, пасты, примочки, имеющие в своём составе салициловую кислоту, вазелин, вазелиновое масло, метилурацил, ланолин, нафталан, ихтиол, дерматол, цинк, крахмал, висмут, тальк, борную кислоту, йод, масло оливковое, обладают комплексным противовоспалительным, кератолитическим, кератопластическим, дезинфицирующим, высушивающим действием.

1.1. Топические глюкокортикостероидные препараты

Топические глюкокортикостероидные препараты (тГКС) являются препаратами первого выбора для местной противовоспалительной терапии, обладают выраженным эффектом в отношении кожного процесса по сравнению с плацебо-эффектом (А), особенно при использовании их с помощью влажно-высыхающих повязок (А). Проактивная терапия тГКС (использование 2 раза в

неделю под контролем в течение длительного времени) помогает снизить вероятность обострения АД (А). тГКС могут быть рекомендованы в начальной стадии обострения АД для уменьшения зуда (А) [19–28].

Применение тГКС показано при выраженных воспалительных явлениях, значительном зуде и отсутствии эффекта от применения других средств наружной терапии. тГКС необходимо наносить только на пораженные участки кожного покрова, не затрагивая здоровую кожу.

тГКС классифицируют по составу действующих веществ (простые и комбинированные), а также по силе противовоспалительной активности (таблица 2).

Таблица 2

Классификация топических глюкокортикостероидов по степени активности, зарегистрированных на территории Российской Федерации

Степень активности	Лекарственные препараты
Класс 1 (очень сильные)	Клобетазола пропионат 0,05% мазь, крем Бетаметазона дипропионат 0,05% мазь, крем
Класс 2 (сильные)	Мометазона фураат 0,1% мазь Триамцинолона ацетонид 0,5% мазь
Класс 3 (сильные)	Бетаметазона валерат 0,01% мазь Флутиказона пропионат 0,005% мазь Триамцинолона ацетонид 0,1% мазь Триамцинолона ацетонид 0,5% крем
Класс 4 (средней силы)	Флуоцинолона ацетонид 0,025% мазь Мометазона фураат 0,1% крем, лосьон Триамцинолона ацетонид 0,1% мазь Метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем, мазь, мазь жирная, эмульсия
Класс 5 (средней силы)	Бетаметазона валерат 0,01% крем Гидрокортизона бутират 0,1% крем, мазь Флуоцинолона ацетонид 0,025% крем, линимент, гель Флутиказона пропионат 0,005% крем
Класс 6 (средней силы)	Алклометазона дипропионат 0.05% мазь, крем
Класс 7 (слабые)	Гидрокортизон, 0,5%, 1%, 2,5% мазь Преднизолон 0,5% мазь Флуметазон 0,02% крем, мазь

Общие рекомендации по применению топических глюкокортикостероидных препаратов:

- При назначении тГКС необходимо учитывать степень активности препарата и лекарственную форму.
- Не рекомендуется смешивать топические глюкокортикостероидные препараты с другими препаратами наружной терапии.

- Наружные глюкокортикостероидные препараты наносят на пораженные участки кожи от 1 до 3 раз в сутки, в зависимости от выбранного препарата и тяжести воспалительного процесса. При легком течении атопического дерматита достаточно небольшого количества тГКС 2–3 раза в неделю в сочетании с использованием эмолиентов.
- Необходимо избегать использования тГКС высокой активности на кожу лица, область гениталий и интертригинозные участки. Для этих областей обычно рекомендуются тГКС с минимальным атрофогенным эффектом (мометазона фуроат, метилпреднизолон ацепонат, гидрокортизона-17-бутират).
- Во избежание резкого обострения заболевания дозу тГКС следует снижать постепенно. Это возможно путем перехода к тГКС меньшей степени активности с сохранением ежедневного использования или путем продолжения использования сильного тГКС, но со снижением частоты аппликаций (интермиттирующий режим).
- Зуд можно рассматривать в качестве ключевого симптома при оценке эффективности проводимой терапии, поэтому не следует снижать дозу тГКС до исчезновения зуда у пациентов с атопическим дерматитом.

Противопоказания/ограничения к применению топических глюкокортикостероидных препаратов:

- бактериальные, грибковые, вирусные инфекции кожи;
- розацеа, периоральный дерматит, акне;
- местные реакции на вакцинацию;
- гиперчувствительность;
- значительные трофические изменения кожи.

Побочные эффекты при применении топических глюкокортикостероидных препаратов.

Побочные эффекты возникают в случаях неконтролируемого длительного применения глюкокортикостероидных препаратов без учета локализации очагов поражения и проявляются в виде локальных изменений (атрофии кожи, стрии, стероидных акне, гирсутизм, инфекционных осложнений, периорального дерматита, розацеа, телеангиэктазий, нарушений пигментации), а при нанесении на обширные участки кожи наблюдается системное действие в виде подавления функции оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» в результате трансдермальной абсорбции препаратов.

Особые ситуации

Беременность/тератогенность/лактация

Топические глюкокортикостероидные препараты не оказывают тератогенного действия и назначаются короткими курсами в период обострения атопического дерматита у беременных. Следует использовать препараты с наименьшей биодоступностью для максимального снижения опасности системного действия. При этом необходимо учитывать, что использование

тГКС высокой активности на большие участки кожи в течение длительного времени в период беременности может приводить к внутриутробной задержке роста и угрозе подавления функции коры надпочечников плода.

Таблица 3

Глюкокортикостероидные препараты, рекомендуемые для лечения атопического дерматита у детей

Формы	Действующее вещество
Лосьон, крем, мазь	Гидрокортизон, флутиказона пропионат
Мазь	Мометазона фураат
Эмульсия, крем, мазь, жирная мазь	Гидрокортизона бутират, флутиказона пропионат

1.2. Ингибиторы кальциневрина для наружного применения

Ингибиторы кальциневрина для наружного применения являются альтернативой топическим глюкокортикостероидным препаратам и являются препаратами выбора при лечении атопического дерматита на чувствительных участках тела (лицо, шея, кожные складки). Также применение этих препаратов рекомендуется в тех случаях, когда у пациента отсутствует эффект от наружной терапии с использованием глюкокортикостероидных средств.

Пимекролимус используется в наружной терапии легкого и средне-тяжелого атопического дерматита на очаги поражения кратковременно или в течение длительного времени у взрослых лиц, подростков и детей в возрасте старше 3 месяцев.

Такролимус применяется для лечения больных со средне-тяжелым и тяжелым течением атопического дерматита в качестве терапии второй линии, при неэффективности прочих методов лечения.

Топические ингибиторы кальциневрина являются нестероидными иммуномодуляторами и обладают выраженным эффектом в сравнении с плацебо как при краткосрочном, так и при длительном использовании (А), и особенно показаны для использования в проблемных зонах (лицо, складки, аногенитальная область) (А). Проактивная терапия с использованием мази такролимус 2 раза в неделю снижает вероятность обострения заболевания (А). Топические ингибиторы кальциневрина могут быть рекомендованы для снижения зуда у больных АД [29–68].

Общие рекомендации по применению топических ингибиторов кальциневрина:

- Такролимус применяется в виде мази 0,03% и 0,1% у взрослых лиц и мази 0,03% у детей в возрасте от 2 лет и старше.
- Препараты блокаторов кальциневрина наносят тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в сутки.
- По мере улучшения состояния кожи можно уменьшить частоту нанесения мази 0,1% или использовать мазь 0,03%. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение такролимусом в виде мази 0,1% 2 раза в сутки.

- Такролимус можно использовать для поддерживающей терапии атопического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) 2 раза в неделю (например, в понедельник и четверг), с нанесением на участки кожи, на которых наиболее часто возникают очаги поражения, у пациентов с частыми обострениями (свыше 4 эпизодов в год) с целью предупреждения новых обострений и продления периода ремиссии. Данная терапия показана только тем пациентам, у которых ранее лечение такролимусом привело к полному или почти полному разрешению кожного процесса при применении препарата по схеме 2 раза в день продолжительностью не более 6 недель. Данных по аналогичному использованию пимекролимуса нет.
- Через 12 месяцев поддерживающей терапии необходимо оценить динамику клинических проявлений и решить вопрос о целесообразности продолжения использования такролимуса.
- Лечение местными ингибиторами кальциневрина не вызывает атрофию кожи, поэтому может назначаться на участки, где длительное применение глюкокортикостероидных препаратов нежелательно (лицо, интертригинозные зоны).
- Не следует наносить препараты на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки.
- Не рекомендуется назначать топические ингибиторы кальциневрина при бактериальной и/или вирусной инфекции.
- В период лечения ингибиторами кальциневрина следует избегать искусственного или избыточного естественного ультрафиолетового облучения кожи.
- Топические ингибиторы кальциневрина нельзя использовать у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты.
- Несмотря на то, что клинический эффект топических ингибиторов кальциневрина развивается медленнее, чем при применении топических глюкокортикостероидов, препараты этих групп сопоставимы по противовоспалительному действию: эффективность такролимуса аналогична эффективности сильных топических глюкокортикостероидных препаратов, а пимекролимуса – эффективности топических глюкокортикостероидных препаратов слабой и средней силы.
- При сохранении выраженности симптомов заболевания в течение 6 недель применения препаратов необходима повторная консультация врача-дерматовенеролога для уточнения диагноза атопического дерматита.

Противопоказания/ограничения к применению топических ингибиторов кальциневрина:

- гиперчувствительность;
- детский возраст (для пимекролимуса – до 3 месяцев, для такролимуса – до 2 лет);

- острые вирусные, бактериальные и грибковые инфекции кожи;
- учитывая возможный риск повышения системной абсорбции препарата, ингибиторы кальциневрина не рекомендуется применять у больных с синдромом Нетертона или при атопической эритродермии;
- не рекомендуется нанесение на область введения вакцины до тех пор, пока полностью не исчезнут местные проявления поствакцинальной реакции.

Побочные реакции при применении топических ингибиторов кальциневрина.

Наиболее частыми побочными реакциями являются симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуда, покраснение) в местах нанесения. Эти явления возникают в первые дни лечения через 5 минут после аппликации, длятся до 1 часа и, как правило, к концу первой недели существенно уменьшаются или исчезают.

У пациентов, применяющих топические ингибиторы кальциневрина, иногда (менее 1% случаев) отмечается ухудшение течения атопического дерматита, развитие вирусной (простой герпес, контагиозный моллюск, папилломы) или бактериальной инфекции (фолликулиты, фурункулы), а также местные реакции (боль, парестезии, шелушение, сухость).

Особые ситуации

Беременность и лактация

Данных по использованию местных ингибиторов кальциневрина при беременности лактации недостаточно. Пимекролимус с осторожностью применяют в эти периоды (полностью исключая нанесение на область молочных желез при грудном вскармливании). Такролимус на сегодняшний день не рекомендуется при беременности и лактации.

Особенности применения топических ингибиторов кальциневрина у детей.

- Согласно зарегистрированной в Российской Федерации инструкции по медицинскому применению, пимекролимус можно назначать детям с 3-месячного возраста (в США и странах Евросоюза действует ограничение 2 года). Такролимус (0,03% мазь) разрешен к применению с 2 лет.
- Лечение такролимусом необходимо начинать с нанесения 0,03% мази 2 раза в сутки. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать трех недель. В дальнейшем частота применения уменьшается до одного раза в сутки, лечение продолжается до полного регресса очагов поражения.
- При отсутствии положительной динамики в течение 14 дней необходима повторная консультация врача для уточнения дальнейшей тактики терапии.
- Через 12 месяцев поддерживающей терапии (при использовании такролимуса 2 раза в неделю) следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживающей терапии.

1.3. Активированный пиритион цинка

Активированный пиритион цинка (аэрозоль 0,2%, крем 0,2% и шампунь 1%) является нестероидным препаратом, обладающим широким спектром фармакологических эффектов. Препарат снижает колонизацию кожи *Malassezia furfur*, другими грибами, а также *S. aureus*, участвующими в патогенезе атопического дерматита. Его применение сопровождается уменьшением выраженности кожного зуда, уменьшением степени тяжести и активности кожного процесса, снижением потребности в использовании топических и антигистаминных препаратов (С) [69–71].

Крем наносят 2 раза в сутки, возможно применение под окклюзионную повязку. Аэрозоль используют в случаях выраженного мокнутия, распыляют с расстояния 15 см 2–3 раза в сутки.

Препарат обладает хорошим профилем безопасности, практически не всасывается с поверхности кожи, не оказывает цитостатического эффекта и не воздействует на синтез ДНК.

Может применяться у детей от 1 года, допускается использование на всех участках тела без ограничений по площади. В связи с возможностью снижения эффективности не рекомендуется терапия препаратом в течении длительного времени.

1.4. Другие наружные средства.

В настоящее время в лечении больных атопическим дерматитом применяются препараты нафталанна (D), дегтя, ихтиола в различных лекарственных формах: пасты, кремы, мази, которые в условиях стационара могут использоваться в качестве симптоматического лечения. Концентрация действующего вещества зависит от остроты и степени выраженности клинических проявлений заболевания. Доказательность эффективности данной группы препаратов отсутствует, не существует сведений о результативности лечения.

2. Фототерапия.

Для лечения атопического дерматита применяют несколько методов ультрафиолетовой терапии (А) [72–79]:

- узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия 311 нм (УФВ диапазон, длина волны 310–315 нм с максимумом эмиссии 311 нм);
- ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1 диапазон, длина волны 340–400 нм);
- селективная фототерапия (широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (диапазон УФВ с длиной волны 280–320 нм).

Средние дозы УФА-1 терапии по эффективности не уступают узкополосной УФВ (А). Высокие дозы УФА1 предпочтительно использовать в период обострения АД (А) [72–79].

Фототерапия проводится как в стационарных, так и в амбулаторных условиях в виде монотерапии или в комплексе с медикаментозным лечением.

Все указанные методы ультрафиолетовой терапии могут назначаться взрослым; детям в возрасте старше 7 лет возможно назначение узкополосной фототерапии.

Общие рекомендации по применению фототерапии.

- Перед назначением лечения для выявления противопоказаний проводят клиническое обследование больного и комплекс лабораторных исследований: тщательный сбор анамнеза, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (с включением в исследование показателей функции печени и почек), по показаниям – консультацию терапевта, офтальмолога, эндокринолога, гинеколога и других специалистов.
- Начальную дозу облучения назначают исходя из индивидуальной чувствительности больного к фототерапии или в зависимости от типа кожи (по классификации Фитцпатрика).
- В прогрессирующую стадию заболевания фототерапию следует назначать после разрешения островоспалительных явлений, с осторожностью повышая последующие разовые дозы.
- При проведении фототерапии наружные средства следует применять не позднее, чем за 2 часа до и не ранее, чем через 2–3 часа после процедуры фототерапии.
- В течение всего курса лечения пациенты должны избегать пребывания на солнце и защищать кожу открытых участков тела от солнечных лучей одеждой или фотозащитным кремом.
- Во время сеанса фототерапии необходимо использовать фотозащитные очки с боковой защитой, применение которых позволит избежать развития кератита, конъюнктивита и катаракты.
- Губы, ушные раковины, соски, а также области, подвергающиеся хроническому солнечному облучению (лицо, шея, тыльная поверхность кистей) в случае отсутствия на них высыпаний рекомендуется защищать во время процедур одеждой или фотозащитными средствами.
- Следует исключить или ограничить использование фотосенсибилизирующих препаратов: тетрациклина, гризеофульвина, сульфаниламидов, тиазидовых диуретиков, налидиксовой кислоты, фенотиазинов, антикоагулянтов кумаринового ряда, производных сульфонилмочевины, метиленового синего, антибактериальных и дезодорирующих средств, ароматических масел и др.

Противопоказания/ограничения к применению фототерапии:

- непереносимость ультрафиолетового излучения;
- наличие фоточувствительных заболеваний: альбинизм, дерматомиозит, пигментная ксеродерма, системная красная волчанка, синдром Горлина,

синдром Блюма, синдром Кокейна, трихотиодистрофия, порфирии, пузырьчатка, буллезный пемфигоид;

- наличие в анамнезе или на момент лечения меланомы или других предраковых и раковых заболеваний кожи, диспластических меланоцитарных невусов;
- сопутствующая иммуносупрессивная терапия (в том числе, циклоспорином);
- применение фотосенсибилизирующих препаратов и средств (в том числе, пищевых продуктов и косметических средств);
- лечение в прошлом мышьяком или ионизирующим излучением;
- сопутствующие заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии.

Побочные реакции при применении фототерапии

Основными ранними побочными реакциями фототерапии являются: эритема различной степени выраженности, зуд, сухость и гиперпигментация кожи. Описаны некоторые другие осложнения фототерапии (пузырные высыпания, фолликулит, кератит, конъюнктивит и др.), однако в практике они встречаются сравнительно редко.

Отдаленные побочные реакции фототерапии окончательно не установлены: длительная фототерапия может вызывать преждевременное старение кожи, сведения о возможности ее канцерогенного действия противоречивы.

3. Системная терапия.

3.1. Циклоспорин

Циклоспорин назначается при тяжелом течении АтД у взрослых (А) [16, 80–83].

Длительная поддерживающая терапия циклоспорином позволяет пациентам поддерживать состояние ремиссии. После прекращения приема препарата возможно обострение заболевания в течение следующих 8 недель, но выраженность клинических симптомов заболевания обычно не достигает той степени, которая отмечалась до начала терапии.

Общие рекомендации по применению циклоспорина

- Циклоспорин рекомендуется назначать только при тяжелом течении атопического дерматита.
- Лечение рекомендуется начинать с наиболее низкой эффективной дозы на короткий период времени в связи с тем, что частота развития нежелательных явлений находится в прямой зависимости от дозы и длительности приема препарата.
- Начальная доза циклоспорина составляет 3 мг на кг массы тела в сутки в 2 приема с 12-часовым интервалом. В тяжелых случаях при необходимости доза препарата может быть увеличена до максимальной – 5 мг на кг массы тела в сутки – в зависимости от индивидуального состояния пациента. При

достижении положительного результата дозу необходимо постепенно снижать до полной отмены.

- В процессе лечения циклоспорином показан систематический контроль функционального состояния почек и печени, контроль артериального давления, калия и магния в плазме (особенно у пациентов с нарушением функции почек), концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, «печеночных» ферментов, амилазы и липидов в сыворотке крови.
- При назначении циклоспорина необходимо установить концентрацию креатинина сыворотки крови как минимум в двух измерениях до начала лечения. Концентрацию креатинина следует контролировать с двухнедельными интервалами на протяжении первых трех месяцев терапии. В дальнейшем, если концентрация креатинина остается стабильной, измерение следует проводить ежемесячно.
- Если уровень сывороточного креатинина увеличивается на 30–50% (даже в пределах нормы), то дозу циклоспорина снижают на 25% и повторно определяют уровень креатинина в течение 30 дней. Если он остается повышенным на 30% и более, циклоспорин отменяют.
- Если уровень креатинина увеличивается более чем на 50%, то дозу снижают, по крайней мере, в два раза. Концентрацию креатинина определяют в течение 30 дней. Если она остается повышенной, по крайней мере, на 30% по сравнению с исходной, лечение циклоспорином прекращают.
- В случае развития артериальной гипертензии необходимо начать гипотензивное лечение. Необходимо снижение дозы циклоспорина на 25–50% пациентам, у которых на фоне лечения отмечается повышение артериального давления. При невозможности проведения контроля побочных эффектов или в случае тяжелого нарушения состояния препарат отменяют.

Противопоказания/ограничения к применению циклоспорина

Гиперчувствительность (в т.ч. к полиоксиэтилированному касторовому маслу), злокачественные новообразования, предраковые заболевания кожи, беременность, период лактации.

Побочные реакции при применении циклоспорина

При лечении циклоспорином могут наблюдаться: гиперплазия десен, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, гепатотоксичность (повышение активности трансаминаз, билирубина), гиперлипидемия, повышение артериального давления (часто бессимптомное), нефропатия (часто бессимптомная; интерстициальный фиброз с клубочковой атрофией, гематурия), гипомагниемия, гиперкалиемия, отеки, гипертрихоз, тремор, головная боль, парестезии, миопатия, повышенное чувство усталости, жжение в кистях рук и ступнях ног, нарушение менструального цикла у женщин, анафилактические реакции.

Из-за развития возможных побочных эффектов, в частности нефротоксичности, использование циклоспорина должно быть ограничено у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

При лечении циклоспорином повышается риск развития лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных опухолей, особенно кожи. Частота их развития, в первую очередь, зависит от степени и длительности сопутствующей и предыдущей иммуносупрессии (например, фототерапия).

Таблица 4

**Контроль лабораторных показателей во время лечения
циклоспорином**

Лабораторные методы / показатели	Интервал в неделях					
	До	2	4	8	12	16
Общий анализ крови ¹	X	X	X	X	X	X
Показатели функции печени ²	X	X	X	X	X	X
Электролиты ³	X	X	X	X	X	X
Сывороточный креатинин	X	X	X	X	X	X
Мочевина	X		X	X	X	X
Анализ мочи	X		X	X	X	X
Мочевая кислота	X		X		X	
Анализ мочи на беременность	X		X		X	
Холестерин, триглицериды ⁴	X					
Магний ⁵						

Примечание. ¹ Эритроциты, лейкоциты, тромбоциты. ² Аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, билирубин. ³ Натрий, калий. ⁴ Рекомендуется определять за 2 нед. до лечения и в день назначения терапии (натощак). ⁵ Только при наличии показаний (судороги в мышцах).

Особые ситуации

Особенности применения у детей

Циклоспорин назначают детям редко, в случае тяжелого течения атопического дерматита и неэффективности других методов лечения в дозе 2,5–5 мг на кг массы тела в сутки в два приема. Продолжительность курса лечения – от 8 недель до 3–12 месяцев.

Проводимая в период иммуносупрессивной терапии вакцинация детей может быть неэффективна, поэтому рекомендуется прекратить прием препарата за 2 недели до вакцинации и возобновить – через 4–6 недель после вакцинации.

3.2. Системные глюкокортикостероидные препараты.

Системные глюкокортикостероидные препараты используют в терапии больных атопическим дерматитом только для купирования обострений при

тяжелом течении заболевания у взрослых лиц и крайне редко – у детей. Такая тактика назначения связана, в первую очередь, с возможностью развития обострения заболевания после отмены препарата. Также при длительном приеме системных глюкокортикостероидных препаратов повышается вероятность развития побочных эффектов.

Общие рекомендации по применению системных глюкокортикостероидных препаратов.

- При купировании обострений атопического дерматита способ введения и режим дозирования системных глюкокортикостероидных препаратов определяется индивидуально и зависит от степени тяжести заболевания.
- При назначении пероральных форм системных глюкокортикостероидных препаратов необходимо учитывать циркадный ритм продукции кортизола.
- Для купирования обострения назначают внутривенное введение преднизолона по следующей схеме: 1 день/первые два дня – 90 мг в первой половине дня, два последующих дня – 60 мг в первой половине дня, затем при необходимости возможно введение преднизолона в дозе 30 мг еще в течение 2–3 дней с последующей отменой.
- Возможно назначение системных глюкокортикостероидных препаратов перорально по следующей схеме: бетаметазон 2–2,5 мг в течение первых 2–3 дней или метилпреднизолон 16–20 мг 1 раз в сутки после завтрака или преднизолон 20–25 мг после завтрака и 5 мг после обеда;
 - далее бетаметазон 1,5 мг, или метилпреднизолон 12 мг, или преднизолон 15 мг 1 раз в сутки после завтрака в течение последующих 2–3 дней;
 - далее бетаметазон 1 мг, или метилпреднизолон 8 мг, или преднизолон 10 мг 1 раз в сутки после завтрака в течение последующих 2–3 дней;
 - далее бетаметазон 0,5 мг, или метилпреднизолон 4 мг, или преднизолон 5 мг 1 раз в сутки после завтрака с последующей отменой препарата;
 - при необходимости прием системных глюкокортикостероидов можно продолжить еще в течение 2–3 дней: бетаметазон 0,25 мг, или метилпреднизолон 2 мг, или преднизолон 2,5 мг 1 раз в день после завтрака.
- В исключительных случаях могут быть использованы препараты пролонгированного действия в инъекционных формах (бетаметазон и триамцинолон).

Побочные реакции при применении системных глюкокортикостероидных препаратов

- со стороны эндокринной системы: синдром Иценко-Кушинга, «стероидный» сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, угнетение функции надпочечников, задержка полового развития у детей;

- со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, панкреатит, «стероидная» язва и перфорация желудка и 12-перстной кишки, эрозивный эзофагит;
- со стороны нервной системы: эйфория, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, бессонница;
- со стороны обмена веществ: гипокальциемия, гипернатриемия;
- со стороны опорно-двигательного аппарата: замедление роста и процессов окостенения у детей, остеопороз, «стероидная» миопатия;
- со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: истончение кожи, стероидные угри, стрии, склонность к развитию пиодермии и кандидоза.

Особые ситуации

Особенности применения системных глюкокортикостероидных препаратов у детей

Системные глюкокортикостероидные препараты показаны только при тяжелых формах атопического дерматита и/или универсальном поражении кожи. Препараты применяют из расчета по преднизолону 0,5–1 мг на кг массы тела в сутки совместно с препаратами калия (D).

3.3. Антигистаминные препараты.

Эффективность этой группы препаратов при АД не является высокой. Терапевтическая ценность антигистаминных препаратов первого поколения заключается, главным образом, в их седативных свойствах за счет нормализации ночного сна и уменьшения интенсивности зуда (таблицы 5, 6).

Таблица 5

Дозы и схемы применения препаратов блокаторов H1-гистаминовых рецепторов у взрослых

Международное непатентованное наименование	Пероральное применение	Парентеральное применение	Длительность применения
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов 1-го поколения			
Клемастин	1 мг 2 раза в сутки	внутримышечно 2мг 2 раза в сутки	7–10 дней
Хлоропирамин	25 мг 1–2 раза в сутки	внутримышечно 20–40 мг 1–3 раза в сутки	7–10 дней
Хифенадин	25 мг 1–2 раза в сутки	–	7–20 дней
Сехифенадин	50–100 мг 1–2 раза в сутки	–	5–15 дней
Ципрогептадин	4 мг 3 раза в сутки	–	7–10 дней
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения			
Активастин	8 мг 3 раза в сутки	–	1–18 недель
Терфенадин	60 мг 2 раза или 120 мг	–	1–18 недель

	1 раз в сутки		
Лоратадин	10 мг 1 раз в сутки	–	1–18 недель
Цетиризин	10 мг 1 раз в сутки	–	1–18 недель
Левосетиризин	5 мг 1 раз в сутки	-	1–18 недель

Таблица 6

Дозы и схемы применения препаратов блокаторов H1-гистаминовых рецепторов у детей

Международное непатентованное наименование	Пероральное применение	Парентеральное применение	Длительность применения
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов 1-го поколения			
Мебгидролин	В возрасте до 2 лет – 50–100 мг в сутки, от 2 до 5 лет – 50–150 мг в сутки, от 5 до 10 лет – 100–200 мг в сутки, старше 10 лет – 100–300 мг в сутки	–	7–10 дней
Клемастин	В возрасте от 1 года до 3 лет – 2–2,5 мл (200–250 мкг) 2 раза в сутки, от 3 до 6 лет – 5 мл (500 мкг) 2 раза в сутки, от 6 до 12 лет 5–10 мл (500 мкг–1 мг) 2 раза в сутки, детям старше 12 лет и 1 мг 2–3 раза в сутки	25 мг на кг массы тела в сутки	7–10 дней
Хлоропирамин	В возрасте от 1 месяца до 1 года – 6,25 мг (1/4 таблетки) 2–3 раза в сутки, от 1 года до 6 лет – 8,3 мг (1/3 таблетки) 2–3 раза в сутки, от 6 до 14 лет – 12,5 мг (1/2 таблетки) 2–3 раза в сутки, старше 14 лет – 25 мг 1–2 раза в сутки	в возрасте от 1 месяца до 1 года – 5 мг (0,25 мл раствора), от 1 года до 6 лет – 10 мг (0,5 мл раствора), от 6 до 14 лет 10–20 мг (0,5–1 мл раствора), старше 14 лет 20–40 мг 1 раз в сутки.	7–10 дней
Хифенадин	В возрасте до 3 лет – 5 мг в сутки, с 3 до 7 лет – 10–15 мг 2–3 раза в сутки, старше 7 лет – 25–50 мг 2–3 раза в сутки	–	7–10 дней
Ципрогептадин	В возрасте от 6 месяцев до 2 лет (с осторожностью только в		

	особых случаях) – до 0,4 мг на кг массы тела в сутки, от 2 до 6 лет – 6 мг в сутки, от 6 до 14 лет – 12 мг в сутки.	–	7–10 дней
Диметинден	В возрасте от 1 месяца до 1 года – 5–10 капель 2–3 раза в сутки, от 1 до 3 лет – 10–15 капель 2–3 раза в сутки, от 3 до 10 лет – 15–20 капель 2–3 раза в сутки, старше 10 лет – 20 капель 3 раза в сутки.	–	7–10 дней
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов 2-го поколения			
Акривастин	В возрасте старше 12 лет – 8 мг 3 раза в сутки.	–	1–18 недель
Терфенадин	В возрасте от 3 до 5 лет – 15 мг 2 раза в сутки, от 6 до 12 лет – 30 мг 2 раза в сутки, старше 12 лет – 60 мг 2 раза или 120 мг 1 раз в сутки	–	1–18 недель
Лоратадин	В возрасте от 2 до 12 лет – 5 мг (1/2 таблетки или 1 чайная ложка сиропа) 1 раз в сутки, старше 12 лет или при массе тела более 30 кг – 10 мг 1 раз в сутки	–	1–18 недель
Цетиризин	В возрасте 6–12 месяцев – 2,5 мг 1 раз в сутки, от 1 до 2 лет – 2,5 мг 2 раза в сутки, от 2 до 6 лет – 5 мг 1 раз в сутки или 2,5 мг 2 раза в сутки (в зависимости от тяжести состояния или ответной реакции), старше 6 лет – 10 мг 1 раз в сутки или 5 мг 2 раза в сутки	–	1–18 недель

4. Базисная терапия

Базисная терапия включает в себя регулярное использование смягчающих и увлажняющих средств, устранение (по возможности) действия провоцирующих факторов.

4.1. Обучающие программы

Являются высокоэффективными и проводятся во многих странах в рамках «Школ для пациентов с атопическим дерматитом» (А).

4.2. Смягчающие/увлажняющие средства (С)

Эмолиенты существуют в форме лосьонов, кремов, мазей, моющих средств, средств для ванн. Конкретный препарат и его лекарственная форма подбираются индивидуально на основании предпочтений пациента, индивидуальных особенностей кожи, сезона, климатических условий, а также времени суток. *Общие рекомендации по применению увлажняющих и смягчающих средств:*

- больным атопическим дерматитом необходимо постоянно, часто и в больших количествах использовать увлажняющие и смягчающие средства (не менее 3–4 раз в день) как самостоятельно, так и после водных процедур по принципу «намочить-намазать» («Soak and Seal»): ежедневные ванны с теплой водой (27–30°C) в течение 5 минут с добавлением масла для ванн (за 2 минуты до окончания водных процедур) с последующим нанесением на влажную кожу смягчающего препарата (после водных процедур кожу необходимо вытирать промокательными движениями, избегая трения) [2, 3]. Однако есть указания, что нанесение эмолиентов без принятия ванны имеет более продолжительное действие [4];
- наиболее выраженный эффект увлажняющих и смягчающих препаратов наблюдается при их постоянном использовании в виде крема, мази, масла для ванны и заменителей мыла. В зимнее время предпочтительно использовать более жирные ингредиенты. Для достижения клинического эффекта необходимо использовать достаточный объем смягчающих препаратов (у взрослого с распространенным поражением кожи расходуется до 600 граммов в неделю, у ребенка – до 250 граммов в неделю) (таблица 7) [5].

Таблица 7

Рекомендуемое количество эмолиентов для использования 2 раза в день в течение недели у взрослых [6]

	крем/мазь(g)	лосьон (ml)
Лицо	15–30	100
Кисти	25–30	200
Волосистая часть головы	50–100	200
Верхние/нижние конечности	100–200	200
Туловище	400	500
Паховая область и гениталии	15–25	100

- Эмолиент в форме крема следует наносить за 15 минут или через 15 минут после использования противовоспалительного препарата– в случае более жирной основы эмолиента.
- Постоянное использование увлажняющих/смягчающих средств позволяет устранить сухость, зуд, воспаление кожи, тем самым ограничить применение топических глюкокортикостероидных препаратов и достичь короткого и

длительного стероид-спарринг эффекта (снизить дозу тГКС и уменьшить вероятность развития побочных эффектов) при легком и умеренном течении АтД (В) [7–11]. После нанесения глюкокортикостероидных препаратов на очаги поражения средства базовой терапии (увлажняющие, смягчающие средства) могут использоваться не ранее чем через 30 минут. Объем применяемых увлажняющих и смягчающих средств должен превышать объем используемых топических глюкокортикостероидов примерно в 10 раз.

- Смягчающие средства можно применять сразу после нанесения топического ингибитора кальциневрина пимекролимуса. После нанесения топического препарата такролимуса нельзя использовать смягчающие и увлажняющие средства в течение 2 часов. После водных процедур эмолиенты следует применять перед нанесением блокаторов кальциневрина.

Побочные эффекты при использовании эмолиентов встречаются редко, но описаны случаи контактного дерматита, окклюзионного фолликулита. Некоторые лосьоны и кремы могут обладать раздражающим действием из-за наличия в их составе консервантов, растворителей и ароматизаторов. Лосьоны, содержащие воду, могут вызывать сухость вследствие эффекта испарения.

4.3. Устранение провоцирующих факторов.

- Устранение домашнего пылевого клеща и горный климат улучшают состояние больных АтД (С) [12–15].
- Больные АтД должны соблюдать диету с исключением тех продуктов питания, которые вызывают раннюю или позднюю клиническую реакцию при проведении контролируемых провокационных исследований (В) [16].

Лечение атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией

Системная антибактериальная терапия назначается при распространенном вторичном инфицировании очагов поражения при АтД (В) [84–86].

Признаками бактериальной инфекции являются:

- появление серозно-гнойных корок, пустулизация;
- увеличенные болезненные лимфатические узлы;
- внезапное ухудшение общего состояния больного.

Антибактериальные препараты для наружного применения

Антибактериальные препараты для наружного применения используются для лечения локализованных форм вторичной инфекции.

Топические комбинированные препараты, содержащие глюкокортикостероидные средства в сочетании с антибактериальными, антисептическими, противогрибковыми препаратами, могут использоваться короткими курсами (обычно в течение 1 недели) при наличии признаков вторичного инфицирования кожи.

Антимикробные препараты для наружного применения наносятся на пораженные участки кожи 1–4 раза в сутки продолжительностью до 2 недель с учетом клинических проявлений.

С целью предупреждения и устранения вторичного инфицирования на местах эскориаций и трещин, особенно у детей, применяют анилиновые красители: фукорцин, 1–2% водный раствор метиленового синего (метилтиониния хлорид). Кратность применения 1–2 раза в сутки в течение 5–10 дней.

Системные антибактериальные препараты

Показания для назначения системной антибактериальной терапии:

- повышение температуры тела;
- регионарный лимфаденит;
- наличие иммунодефицитного состояния;
- распространенные формы вторичного инфицирования.

Общие принципы назначения системной антибактериальной терапии:

- Системные антибактериальные препараты используются в лечении рецидивирующей или распространенной бактериальной инфекции.
- До назначения системных антибактериальных препаратов рекомендовано проведение микробиологического исследования с целью идентификации возбудителя и определения чувствительности к антибактериальным препаратам.
- До получения результатов микробиологического исследования в большинстве случаев начинают лечение антибактериальными препаратами широкого спектра действия, активными в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей, в первую очередь, *S.aureus*.
- С высокой эффективностью применяются ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины первого или второго поколения, макролиды, у взрослых лиц – фторхинолоны.
- Продолжительность системной антибактериальной терапии составляет 7–10 дней.
- Недопустимо проводить поддерживающую терапию системными антибактериальными препаратами в связи с возможностью развития устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Системные противовирусные препараты

Одним из тяжелых и жизнеугрожающих осложнений атопического дерматита является развитие герпетической экземы Капоши при инфицировании кожи вирусом простого герпеса I типа, которое требует назначения системной противовирусной терапии с использованием ацикловира или других противовирусных препаратов.

Особенности терапии системными противовирусными препаратами у детей

- Для лечения герпетической экземы Капоши у детей рекомендуется назначение системного противовирусного препарата – ацикловир (таблица 8).
- В случае диссеминированного процесса, сопровождающегося общими явлениями (повышение температуры тела, явления тяжелой интоксикации), необходима госпитализация ребенка в стационар с наличием боксированного отделения. В условиях стационара рекомендовано внутривенное введение ацикловира. Наружная терапия заключается в использовании антисептических средств (фукорцин, 1% водный раствор метиленового синего и др.).
- В случае поражения глаз рекомендовано применять глазную мазь ацикловира, которая закладывается в нижний конъюнктивальный мешок 5 раз в день. Лечение продолжают на протяжении не менее 3 дней после купирования симптомов.

Таблица 8

Дозы и схемы применения ацикловира у детей

Международное непатентованное наименование	Пероральное применение	Внутривенное введение	Длительность применения
Ацикловир	200 мг 5 раз в сутки детям старше 2 лет, по 100 мг 5 раз в сутки детям младше 2 лет	5–10мг на кг массы тела в сутки каждые 8 часов	в течение 10 дней

Меры профилактики вторичного инфицирования:

- избегать длительного применения антибактериальных препаратов для наружного применения с целью исключения развития бактериальной резистентности;
- избегать загрязнения препаратов для наружного применения:
 - тубы с мазями не должны храниться открытыми;
 - при нанесении кремов необходимо соблюдать гигиенические процедуры – использование чистых спонжей, удаление остатков крема с поверхности банки.

Требования к результатам лечения

- клиническая ремиссия заболевания;
- восстановление утраченной трудоспособности;
- улучшение качества жизни пациентов с АтД.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

Дополнительное обследование для подтверждения правильности диагноза и выявления наиболее значимых для пациента триггерных факторов.

ПРОФИЛАКТИКА

- постоянный базовый уход за кожей;
- элиминация провоцирующих факторов;
- назначение пробиотиков дополнительно к основному питанию матерей с отягощенным аллергологическим анамнезом (в последние недели беременности) и/или новорожденным с риском развития атопии в течение первых месяцев жизни (А) [87-89].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кубанова А.А., Прошутинская Д.В., Текучева Л.В., Авдиенко И.Н. Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита. Вестник дерматологии и венерологии 2010; 1; 20–26.
2. Leung T.N., Chow C.M., Chow M.P. et al. Clinical guidelines on management of atopic dermatitis in children. Hong Kong J Paediatr (new series) 2013; 18: 96–104.
3. Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al. ETFAD / EADV Eczema Task Force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010, 24: 317–328.
4. Chiang C., Eichenfield L.F. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 2009; 26: 273–278.
5. Breternitz M., Kowatzki D., Langenauer M. et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. Skin Pharmacol Physiol. 2008; 21: 39–45
6. Guidance on Prescribing. In: British National Formulary No.60. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2010
7. Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard F.; Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. Dermatology 2007; 214: 61–67.
8. Szczepanowska J., Reich A., Szepietowski J.C. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19: 614–618.
9. Eberlein B., Eicke C., Reinhardt H.W., Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22: 73–82.
10. Berth-Jones J., Damstra R.J., Golsch S. et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. BMJ 2003; 326: 1367.
11. Glazenburg E.J., Wolkerstorfer A., Gerretsen A.L. et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 59–66.
12. Tan B., Weald D., Strickland I., Friedman P. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. Lancet 1996; 347: 15–18.
13. Vocks E., Borelli S., Rakoski J. Climatotherapy in atopic dermatitis. Allergologie 1994; 17: 208–213.
14. Engst R., Vocks E. Hochgebirgsklimatherapie bei Dermatosen und Allergien Wirkmechanismen, Ergebnisse und Einflüsse auf immunologische Parameter. Rehabilitation 2000; 39: 215–222.
15. Eberlein B., Gulyas A.F., Schultz K. et al. Domestic allergens and endotoxin in three hospitals offering in-patient rehabilitation for allergic diseases in the alpine mountain climate of Bavaria – the AURA study. Int J Hyg Environ Health 2009; 212: 21–26.
16. Hoare C., Li Wan Po A., Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health Technol Assess 2000; 4: 1–191.
17. Wollenberg A., Frank R., Kroth J. et al. Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background. J Dtsch Dermatol Ges 2009; 7: 117–121.
18. 27 Patient UK – Fingertip Units for Topical Steroids. [Online]. (URL www.patient.co.uk/showdoc/27000762) (Accessed 12 February 2007).
19. Devillers A.C., Oranje A.P. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. Br J Dermatol 2006; 154: 579–585.

20. Schnopp C., Holtmann C., Stock S. et al. Topical steroids under wetwrap dressings in atopic dermatitis—a vehicle-controlled trial. *Dermatology* 2002; 204: 56–59.
21. Van der Meer J.B., Glazenburg E.J., Mulder .PG. et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1114–1121.
22. Wollenberg A., Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy* 2009; 64: 276–278.
23. Hanifin J., Gupta A.K., Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528–537.
24. Walsh P., Aeling J., Huff L., Weston W. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 501–503.
25. Queille C., Pommarede R., Saurat J.-H.. Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood. *Pediatr Dermatol* 1984; 1: 246–253.
26. Charman C., Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 193–200.
27. Peserico A., Städtler G., Sebastian M. et al. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 801–807.
28. Kawashima M., Tango T., Noguchi T. et al. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1212–1221.
29. Alomar A., Berth-Jones J., Bos J.D. et al. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 151 (Suppl. 70): 3–27.
30. Ruzicka T., Bieber T., Schöpf E. et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 816–821.
31. Van Leent E.J., Graber M., Thurston M. et al. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 805–809.
32. Reitamo S., Wollenberg A., Schöpf E. et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999–1006.
33. Meurer M., Fölster-Holst R., Wozel G. et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002; 205: 271–277.
34. Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G. et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63: 742–750.
35. Thaci D., Reitamo S., Gonzalez Ensenat M.A. et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348–1356.
36. Reitamo S., Rustin M., Ruzicka T. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:547–555.
37. Chen S.L., Yan J., Wang F.S. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 144–156.
38. Bornhövd E.C., Burgdorf W.H., Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 708–712.
39. Lübke J., Pournaras C.C., Saurat J.H. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology* 2000; 201: 249–251.
40. Wetzel S., Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 73–74.

41. Wahn U., Bos J., Goodfield M. et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110: 1–8.
42. Lubbe J. Klinische Erfahrungen mit topischen Calcineurininhibitoren in der Praxis. *Hautarzt* 2003; 54: 432–439.
43. Bornhovd E., Wollenberg A. Topische Immunmodulatoren zur Ekzembehandlung. *Allergo J* 2003; 12: 456–462.
44. Reitamo S., Ortonne J.P., Sand C. et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1282–1289.
45. Reitamo S., Rissanen J., Remitz A. et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 396–398.
46. Queille-Roussel C., Paul C., Duteil L. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 507–513.
47. Arellano F.M., Wentworth C.E., Arana A. et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 808–816.
48. Margolis D.J., Hoffstad O., Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007; 214: 289–295.
49. Ring J., Barker J., Behrendt H. et al. Review of the potential photocarcinogenicity of topical calcineurin inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 663–671.
50. Thaci D., Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 52–56.
51. Patel R.R., Vander Straten M.R., Korman N.J. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1184–1186.
52. Reitamo S., Mandelin J., Rubins A. et al. The pharmacokinetics of tacrolimus after first and repeated dosing with 0.03% ointment in infants with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2009; 48: 348–355.
53. Ho V.C., Gupta A., Kaufmann R. et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003; 142: 155–162.
54. Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M. et al. 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: 495–504.
55. Reitamo S., Rustin M., Harper J. et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol* 2008; 159: 942–951.
56. Langley R.G., Eichenfield L.F., Lucky A.W. et al. Sustained efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% when used long-term (up to 26 weeks) to treat children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 301–307.
57. Wollenberg A., Sidhu M.K., Odeyemi I. et al. Economic evaluation of secondary prophylactic treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1322–1330.
58. Thaci D., Chambers C., Sidhu M. et al. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1040–1046.
59. Healy E., Bentley A., Fidler C., Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twicedaily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective. *Br J Dermatol* 2011; 164: 387–395.

60. Mandelin J.M., Remitz A., Virtanen H.M. et al. A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 167–170.
61. Mandelin J., Remitz A., Virtanen H.M. et al. One-year treatment with 0.1% tacrolimus ointment versus a corticosteroid regimen in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, comparative trial. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 170–174.
62. Boguniewicz M., Fiedler V.C., Raimer S. et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637–644.
63. Nakagawa H., Etoh T., Ishibashi Y. et al. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994; 344: 883.
64. Luger T., van Leent E.J., Graeber M. et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 788–794.
65. Eichenfield L.F., Thaci D., de Prost Y. et al. Clinical management of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% (Elidel) in paediatric patients. *Dermatology* 2007; 11: 3–17.
66. Прошутинская Д.В., Бутарева М.М., Иноятова Л.А. Новые возможности терапии атопического дерматита у детей и взрослых. *Вестник дерматологии и венерологии* 2013; 3: 78–82.
67. Самцов А.В., Сухарев А.В., Патрушев А.В., Бондарь О.И. Клиническая эффективность, безопасность и переносимость 0,1% мази такролимус при лечении атопического дерматита средней и тяжелой степени тяжести. *Вестник дерматологии и венерологии* 2012; 2: 71–77.
68. Самцов А.В., Сухарев А.В., Патрушев А.В. Лечение атопического дерматита: преимущества такролимуса перед топическими кортикостероидами. *Эффективная фармакотерапия* 2014; 19: 4–10.
69. Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2009; 5: 35–42.
70. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Скин-Кап в терапии атопического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ). *Российский Аллергологический Журнал* 2007; 2: 75–81.
71. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Эффективность и безопасность активированного цинк пиритиона (скин-кап) в лечении атопического дерматита у детей (результаты Российского многоцентрового исследования). *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии* 2006; 3 (6): 28–31.
72. Williams H.C., Grindlay D.J. What's new in atopic eczema? An analysis of the clinical significance of systematic reviews on atopic eczema published in 2006 and 2007. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 685–688.
73. Gambichler T., Othlinghaus N., Tomi N.S. et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol* 2009; 160: 652–658.
74. Majoie I.M., Oldhoff J.M., van Weelden H. et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 77–84.
75. Pugashetti R., Lim H.W., Koo J. Broadband UVB revisited: is the narrowband UVB fading limiting our therapeutic options? *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 326–330.
76. Tzaneva S., Kittler H., Holzer G. et al. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial. *Br J Dermatol* 2010; 162: 655–660.

77. Tominaga M., Tengara S., Kamo A. et al. Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 40–46.
78. Горячева Т.А., Самсонов В.А., Надгериева О.В., Волнухин В.А. Клинические результаты узкополосной (311 нм) фототерапии больных атопическим дерматитом. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2009; 3: 22–25.
79. Авдиенко И.Н., Кубанов А.А. Эффективность дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии у больных атопическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии* 2009; 3: 61–63.
80. Czech W., Brautigam M., Weidinger G., Schöpf E. Body weight independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 653–659.
81. Harper J.I., Ahmed I., Barclay G. et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 52–58.
82. Granlund H., Erkkö P., Remitz A. et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 22–27.
83. Zurbriggen B., Wuthrich B., Cachelin A.B. et al. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. A double-blind, single-centre, cross-over pilot study. *Dermatology* 1999; 198: 56–60.
84. Darabi K., Hostetler S.G., Bechtel M.A., Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 125–136.
85. Lintu P., Savolainen J., Kortekangas-Savolainen O., Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001; 56: 512–517.
86. Maysner P., Kupfer J., Nemetz D. et al. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream – results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19: 153–159.
87. Panduru M., Panduru N.M., Sălăvăstru C.M., Tiplica G.S. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* Volume 29, Issue 2, pages 232–242, February 2015
88. Dotterud C.K., Storro O., Johnsen R., Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2010; 163: 616–623.
89. Kim J.Y., Kwon, J.H., Ahn, S.H. et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 386–393.