



Рекомендації з лікування атопічного дерматиту Європейського дерматологічного форуму, 2019 (European Dermatology Forum)

Wollenberg A⁵, Girolomoni G⁶, Simon D¹, Barbarot S², Bieber T³, Christen-Zaech S⁴, Deleuran M⁵, Fink-Wagner A⁶, Gieler U^{7, 8}, Lau S⁹, Muraro A¹⁰, Czarnecka-Operacz M¹¹, Schäfer T¹², Schmid-Grendelmeier P^{13, 14}, Szalai Z¹⁵, Szepietowski JC¹⁶, Täieb A¹⁷, Torrelo A¹⁸, Werfel T¹⁹, Ring J²⁰

Атопічний дерматит (АД; atopічна екзема, нейродерміт у німецькомовних країнах; ендогенна екзема; нейродерматит) – це запальне хронічне або хронічно-рецидивне захворювання шкіри, що супроводжується свербіжем, часто виникає в осіб, у яких в сімейному анамнезі є інші atopічні захворювання (бронхіальна астма (БА) та/або алергічний ринокон'юнктивіт (АРК)). АД залишається одним з найпоширеніших неепідемічних захворювань, яке уражає до 20% дітей і 2–8% дорослих у більшості країн світу.

У багатьох випадках АД маніфестує в дитинстві, тоді як у тяжких випадках захворювання може персистувати і в дорослому віці. Близько 1/3 випадків АД розвиваються безпосередньо в дорослому віці. АД часто є першим кроком у розвитку інших atopічних захворювань, таких як АРК або БА та харчова алергія (ХА).

Хоча з часом було запропоновано кілька нових діагностичних критеріїв, класичні критерії Ханіфіна та Райка лишаються такими, що найчастіше використовують у всьому світі [1]. Немає жод-

¹ Department Dermatology and Allergy, Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany and Klinik Thalkirchner Straße, Munich, Germany. ² Department of Dermatology, Centre Hospitalier Universitaire CHU Nantes, Nantes, France. ³ Department of Dermatology and Allergy, and Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education, University Bonn, Bonn, Germany. ⁴ Pediatric Dermatology Unit, Departments of Dermatology and Pediatrics, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland. ⁵ Department Dermatology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark. ⁶ Patient representative, European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA) corporate Relations and Fundraising Manager and Co-Founder of Global Allergy and Asthma Patient Platform (GAAPP), Konstanz, Germany. ⁷ Department of Dermatology and Dept. of Psychosomatics and Psychotherapy, University of Gießen and Marburg GmbH, Gießen, Germany. ⁸ Department of Medicine, Section of Dermatology, University of Verona, Verona, Italy. ⁹ Pediatric Pneumology and Immunology, Universitätsmedizin Berlin, Germany. ¹⁰ Centro di Specializzazione Regionale per lo Studio e la Cura delle Allergie e delle Intolleranze Alimentari presso l'Azienda Ospedaliera, Università di Padova, Italy. ¹¹ Department of Dermatology, Medical University, Poznan, Poland. ¹² Dermatological Practice, Immenstadt, Germany. ¹³ Allergy Unit, Department of Dermatology, University of Zurich, Switzerland and Christine Kühne Center for Allergy research and Education CK-CARE, Davos, Switzerland. ¹⁴ Department Dermatology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland. ¹⁵ Department of Dermatology, Heim Pál Children's Hospital, Budapest, Hungary. ¹⁶ Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland. ¹⁷ Department of Dermatology & Pediatric Dermatology, Hôpital St André, Bordeaux, France. ¹⁸ Department of Dermatology, Hospital Niño Jesus, Madrid, Spain. ¹⁹ Department Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, Hannover, Germany. ²⁰ Department Dermatology and Allergy Biederstein, Technische Universität München, Munich, Germany and Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Davos.

ного патогномонічного лабораторного біомаркера для діагностики АД. Найбільш характерна ознака цього захворювання – підвищення рівнів загальних або алерген-специфічних IgE в сироватці крові або виявлення IgE-опосередкованої сенсibiliзації при виконанні шкірних тестів – наявна не в усіх пацієнтів, які страждають на АД, тому для того, щоб відрізнити цю групу пацієнтів від «екзогенного» (IgE-асоційованого) АД, було введено термін «ендогенний» (не-IgE-асоційований) АД [2]. Суперечка щодо термінології триває і дотепер, що, в свою чергу, тягне за собою практичні наслідки щодо стратегій уникнення контактів з алергенами як частини лікування АД.

Окрім сильного генетичного впливу (80% конкордантності у монозиготних близнюків, 20% – у гетерозиготних) є й інші характерні риси патофізіології АД. Вони охоплюють відхилення імунітету в бік T2-хелперного (Th2) шляху у фазі ініціювання з наступним збільшенням продукції IgE; збільшення продукції медіаторів різними прозапальними клітинами, порушення функції шкірного бар'єра («суха» шкіра) внаслідок аномального метаболізму ліпідів і утворення епідермального структурного білка філагрину та інгібіторів протеаз; аномальну колонізацію шкіри патогенними мікроорганізмами, такими як *Staphylococcus aureus* або *Malassezia* spp. (тоді як у здорових осіб виявляють *Staphylococcus epidermidis*), а внаслідок цього – підвищену сприйнятливість до інфекцій шкіри; і очевидний сильний психосоматичний вплив.

Після встановлення діагнозу АД загальна тяжкість захворювання має бути визначена на основі оцінки як об'єктивних ознак, так і суб'єктивних симптомів. Оцінка захворювання, що враховує лише об'єктивні ознаки, не бере до уваги такі суб'єктивні симптоми, як свербіж і порушення сну, а тому для оцінки загальної тяжкості перебігу захворювання слід використовувати шкали, які охоплюють оцінку як об'єктивних ознак, так і суб'єктивних симптомів [3].

Класична скомпонована Шкала атопічного дерматиту (Scoring of Atopic Dermatitis; SCORAD) розроблена Європейською робочою групою з питань атопічного дерматиту (The European Task Force of Atopic Dermatitis; ETFAD) [4]. АД з оцінкою за SCORAD вище ніж 50 вважається тяжким, тоді як значення SCORAD нижче ніж 25 розглядається як легкий перебіг [3, 5]. Шкала SCORAD, що орієнтована на пацієнта (The Patient-oriented SCORAD; PO-SCORAD), є методом оцінки тяжкості АД, що не залежить від лікаря, її результати відповідають оцінці за SCORAD [6].

На противагу попередній шкалі, Шкала площі ураження і тяжкості екземи (The Eczema Area and Severity Score; EASI) оцінює лише об'єктивні ознаки – видимі ураження, однак не враховує суб'єктивні симптоми. Пацієнт-орієнтована шкала для оцінки екземи (The Patient-Oriented Eczema Measures for Eczema; POEM) – це шкала, що оцінює лише суб'єктивні симптоми і не враховує

об'єктивні ознаки в клінічних випробуваннях. Часто використовується Глобальна оцінка дослідників (Investigators Global Assessment; IGA), але це більш загальна оцінка стану, аніж затверджена шкала. На відміну від SCORAD, POEM та EASI, вона базується на єдиній глобальній оцінці лише дослідником. Група HOME – це ініціатива методистів, представників індустрії та лікарів, що зацікавлені в оцінці результатів лікування АД, яка провела грандіозну роботу для рекомендації інструментів оцінки раніше ідентифікованих доменів АД, таких як ознаки, симптоми захворювання, якість життя пацієнтів і тривалий контроль перебігу хвороби [7].

Більшість випадків АД можна вважати легкими, тоді як менше ніж 10% пацієнтів страждають на тяжкі екзематозні ураження шкіри. Частка тяжких випадків, вочевидь, є вищою серед дорослих пацієнтів з АД [8]. Ці гайдлайни охоплюють більшість важливих та значущих стратегій лікування АД.

Загальні заходи та стратегія уникнення контакту з тригерами

Визначення індивідуальних тригерних факторів має вирішальне значення для лікування АД, уникнення контактів з ними дає можливість подовжити фазу ремісії або й зовсім позбутися симптомів. Вкрай важливо розрізнити генетичну схильність до гіперчутливості, сухості шкіри з бар'єрною дисфункцією, яка значною мірою відповідає вульгарному іхтіозу (*ichthyosis vulgaris*), яку неможливо «вилікувати», і запальні ураження шкіри, які добре лікуються і зникають.

У рекомендаціях щодо уникнення контактів з тригерами слід розрізнити первинні, вторинні й третинні профілактичні заходи. Серед тригерних факторів розрізняють специфічні та неспецифічні тригери.

Неспецифічні тригерні фактори

Численні фактори та речовини в навколишньому середовищі можуть спричинювати подразнення чутливої шкіри пацієнтів з АД і призводити до загострень дерматиту. Ці тригери можуть бути як фізичними, так і механічними подразниками (наприклад, вовна), речовинами хімічного (кислоти, відбілювачі, розчинники, вода) або біологічного (алергени, мікроби) походження. Інформація про неспецифічні подразники та їхня роль у спричиненні спалахів АД є вирішальною [16] передумовою тривалого лікування пацієнтів з АД. Також необхідно обговорювати з пацієнтами питання адекватного догляду за шкірою, гігієни та очищення шкірних покривів (див. також «Освітня програма, школа екземи»).

Необхідно зазначити негативний вплив на розвиток та загострення АД забруднювачів повітря, таких як тютюновий дим або леткі органічні сполуки (ЛОС) у приміщеннях, і вихлопних газів у навколишньому середовищі. У епідеміологічних дослідженнях було отримано дані, що деякі хімічні

речовини у повітрі приміщень, такі як формальдегід, ще більше порушують шкірний бар'єр [13]; а суміш ЛОС збільшує інтенсивність atopічної реакції в алергостестах на аероалергени у пацієнтів з АД [14].

Було продемонстровано, що вплив вихлопних газів пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку АД у дітей дошкільного віку [15, 16]. Окрім того, дизельні вихлопи можуть провокувати схильність до аллокнезис (відчуття свербіння при дії на шкіру чинників, які в нормі не спричиняють такого відчуття) і розчухування шкіри, а отже, погіршують перебіг АД [17].

Вплив тютюнового диму в навколишньому середовищі, виміряний за співвідношенням молекул котинін/креатинін у сечі, пов'язаний зі значним підвищенням ризику розвитку АД, що було особливо вираженим у дітей батьків з atopією [18]. Поширеність куріння була вищою серед пацієнтів з тяжким перебігом АД, що було продемонстровано в нещодавно проведеному перехресному дослідженні, що охопило все населення Данії [19]. Систематичний огляд 86 досліджень підтвердив зв'язок куріння та АД у підлітків і дорослих на всіх континентах [20]. Однак лишається неясним, чи куріння є провокаційним фактором для розвитку АД, чи АД призводить до розвитку шкідливої звички [20].

Нещодавно у рекомендаціях S3 для первинної профілактики atopічних захворювань у Німеччині було введено стратегію щодо уникнення контакту з тютюновим димом, а також впливу вихлопних газів на дітей [21].

Уникнення специфічних алергенів

Аероалергени

Аероалергени можуть спричинити atopічні ураження шкіри в сенсibilізованих пацієнтів з АД, що можна пояснити підвищеною проникністю шкіри для інгаляційних алергенів у пацієнтів з дефектами шкірного бар'єра [22]. Позитивні патч-тести на atopію пов'язані з виявленням специфічних IgE і наявністю в анамнезі спалахів АД під впливом сезонних алергенів [23].

Багато повітряних алергенів, що спричиняють АД, походять від кліщів домашнього пилу видів *Dermatophagoides pteronyssinus* і *Dermatophagoides farinae*. Оскільки було встановлено, що ферментативна активність основних кліщових алергенів руйнує щільні з'єднання епітеліальних клітин слизової оболонки бронхів, можливе також поглиблення дисфункції шкірного бар'єра в пацієнтів з АД [24].

Домашні пилові кліщі живуть у складній екосистемі, що створена певною вологістю повітря, температурою і наявністю органічного матеріалу. Вони постійно існують поряд з людьми й найчастіше містяться в пилу з матраців або на підлозі в спальній кімнаті. Звичайні засоби очищення лише незначно зменшують кількість алергенів клі-

щів домашнього пилу, як осілих на поверхнях, так і завислих у повітрі. Використання постелі захищає людей від кліщів домашнього пилу в матрацах. Існують також стійкі до кліщів піжами («комбінезон для екземи»). Деякі дослідження демонструють ефективність стратегії уникнення кліщів домашнього пилу для покращення стану пацієнтів з АД [25, 26]. Водночас, останній метааналіз не засвідчив на користь стратегії уникнення кліщів домашнього пилу в пацієнтів з уже існуючим АД [27]. Програми реабілітації у середовищах, де немає кліщів, як, наприклад, в умовах альпійського клімату, продемонстрували значне та тривале покращення стану пацієнтів з АД [28].

Пилок у повітрі навколишнього середовища також може спричинити загострення АД, як було продемонстровано в дослідженні типу «випадок-контроль» серед дітей дошкільного віку [29]. В рамках дослідження доказової концепції було продемонстровано, що перебування у випробувальній камері пацієнтів з сенсibilізацією до пилку трав призвело до загострення АД взимку [30]. У більшості регіонів Європи досить важко в повсякденних умовах уникати контакту з пилком, окрім випадків, коли в приміщенні використовують кондиціонер з пилковими фільтрами. Вище над рівнем моря концентрація пилку в середовищі зазвичай нижча, аніж у звичайних житлових зонах.

Епідермальні алергени

Багато пацієнтів знають, що контакт з тваринами може призвести до погіршення симптомів з боку шкіри. Тоді як раніше уникнення контактів з хатніми тваринами було центральною ланкою первинної профілактики atopії, цей постулат зазнав наступних змін: більшість авторів вважають котячий епітелій фактором ризику, а отже, слід уникати контакту з ним [31, 32]. Немає доказів того, що контакти з собаками підвищують ризик розвитку АД у дітей; останні дослідження показують, що собаки можуть навіть чинити сприятливий вплив і контакти з собаками є протективними щодо АД, можливо, через вплив непатогенних мікробів [33–35]. Якщо пацієнт сенсibilізований до епідермальних алергенів хатньої тварини і в нього проявляються симптоми після контакту з нею, необхідно уникати таких контактів.

Більше того, вплив бактерій збільшується, якщо собаки живуть у домогосподарстві, що може мати захисний ефект з точки зору первинної профілактики та імунної регуляції. Однак, якщо АД вже розвинувся і наявне ураження шкіри, існує ризик розвитку бактеріальної суперінфекції у випадку тісного контакту тварини з пацієнтом [36]. *S. aureus*, який колонізує ділянки шкіри, уражені АД, продукує позаклітинні протеази, які руйнують шкірний бар'єр, і таким чином полегшуються уникнення алергенів і специфічна сенсibilізація.

Дієтичні рекомендації

Див. розділ «Дієта».

Вакцинація

Існує хибна думка, що пацієнтів з АД, особливо дітей, не слід вакцинувати. Немає доказів того, що рекомендовані щеплення в грудному віці та ранньому дитинстві впливають на розвиток АД або інших atopічних захворювань [37]. Всі діти, яким було встановлено діагноз АД, мають бути вакциновані відповідно до місцевого або національного календаря вакцинації. Вакцинацію не слід проводити під час загострення захворювання – в таких випадках рекомендують провести топічну терапію ГКС з наступною вакцинацією [37]. Пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію циклоспорином або схожими препаратами, повинні проконсультуватися з фахівцем перед проведенням вакцинації живими вакцинами [37]. Єдиним винятком з цього правила є внутрішньошкірне введення вакцини проти натуральної віспи атенуйованою живою вакциною, яка протипоказана пацієнтам з АД через ризик розвитку життєзагрозової поствакцинальної екземи [38]. Безпечний та ефективний альтернативний режим з використанням значно ослабленої вакцини MVA може у майбутньому допомогти подолати ці проблеми пацієнтам з АД [39].

Одяг і текстиль – контактні алергени

Для уникнення первинного подразнення шкіри важливо носити гладенький одяг і уникати подразнюючих тканин і волокон. Шовкові предмети одягу з покриттям AEGIS є легкими і зручними, але не впливають на тяжкість перебігу екземи в порівнянні зі стандартним лікуванням [40]. Слід уникати занадто щільного одягу, що створює відчуття тепла.

Очевидно, також слід уникати контактних алергенів, які є суттєвими для пацієнта. Це особливо важливо в тому випадку, якщо за допомогою класичних патч-тестів було виявлено алергічну реакцію IV типу на інгредієнти емоментів. Емульгатори, ароматизатори та консерванти є основною причиною контактної алергії на косметичні засоби [41].

Професійні аспекти

Спеціальні рекомендації мають бути надані в індивідуальних програмах консультування щодо вибору професії. Існує загальний консенсус, що пацієнти з АД повинні уникати професій, які пов'язані з контактами з алергенами [42]. Також не рекомендовано схильним до atopії пацієнтам з персистою або рецидивною екземою долонь в анамнезі обирати професії, що пов'язані з використанням засобів, що подразнюють шкіру. Ризик контактної сенсibiлізації дещо підвищений у пацієнтів з АД [43].

Висновки

Існують певні докази, що стратегія уникнення контакту з такими тригерами, як кліщі домашнього пилу, особливо використання захисної постіль-

ної білизни, може знизити кількість кліщів домашнього пилу та концентрацію алергенів домашнього пилу в повітрі приміщення, а отже, покращити перебіг АД. Останнє є спірним, оскільки новий метааналіз не підтвердив би цього ефекту (2b).

Є докази того, що уникнення контактів з кліщами домашнього пилу та високогірний клімат можуть бути корисними для пацієнтів, які страждають на АД (2b, 3b).

Існує обґрунтування використання захисного одягу (спецодяг для екземи), необхідне проведення якісних досліджень. (-)

У весняно-літній період контакт з пилком може призвести до загострення АД з ураженням ділянок шкіри, які контактували з повітрям. (-)

Вакцинація не покращує і не погіршує природний перебіг АД (2a).

Рекомендації

Заходи з уникнення контакту з пилком можуть бути рекомендовані протягом сезону цвітіння. (-, D)

Заходи з уникнення кліщів домашнього пилу можуть розглядатися в окремих випадках. (-, D)

Якщо класичні патч-тести позитивні, слід уникати відповідних контактних алергенів. (-, D)

Всі діти з діагнозом АД мають бути вакциновані відповідно до національного календаря вакцинації (2a, B).

Базисна терапія для відновлення порушеної бар'єрної функції шкіри та застосування емоментів («догляд за шкірою»)

Терапія емоентами та догляд за шкірою

Сухість шкіри є одним з характерних симптомів АД. Було отримано наукові дані про те, що в людей і мишей трапляються генетично обумовлені аномалії шкірного бар'єра, які полегшують проникнення алергенів у шкіру з підвищеною схильністю до подразнення і наступного розвитку запалення шкіри. Дефіцит філагрину є найбільш вивченою аномалією, що призводить до дефіциту невеликих молекул, що зв'язують воду, які утворюються в результаті нормального катаболізму філагрину [44]. Окрім того, відсутність міжклітинних ліпідів рогового шару і неадекватне співвідношення між сполуками (холестерин, незамінні жирні кислоти, кераміди) посилюють трансепідермальну втрату води, що призводить до утворення епідермальних мікротріщин. Руйнування бар'єра, що призводить до запалення й дисбалансу в системі «протеази-антипротеази», є важливим проміжним етапом у патогенезі захворювання [45].

Очищення та купання

Шкіру необхідно ретельно очищувати, але ніжно й обережно, аби позбутися кірок і механічно усунути бактеріальні забрудники у разі бактеріальної суперінфекції. З цією метою можуть використовуватися засоби для очищення шкіри як з антисептиками, так і без них (тривалість дії антисептиків дуже обмежена, при цьому механічне очищення, ймовірно, є важливішим) у вигляді не подразнюючих гіпоалергенних засобів у різних агрегатних станах (синдети, водні розчини).

Перший етап ніжного очищення шкіри у немовлят легше виконувати на пеленальному матраці, аніж безпосередньо у ванні [3]. Наступне очищення шкіри зі швидким змиванням проводять у ванні (27–30 °С). Коротка тривалість ванни (всього 5 хв) і використання олій для ванн (протягом 2 останніх хвилин купання) спрямоване на уникнення дегідратації епідермісу. Топічні емоменти переважно застосовують безпосередньо після ванни або душу після делікатного осушування, коли шкіра лишається дещо вологою (див. наступний розділ про використання емоментів).

Додавання антисептиків, таких як гіпохлорит натрію, до води у ванні є додатковим варіантом для лікування АД внаслідок його здатності інгібувати бактерії [46, 47]. Дослідження продемонструвало, що в дітей, яких купали в 0,005% розчині відбілювача, полегшився перебіг АД [47, 48]. Нещодавнє дослідження ванн з гіпохлоритом натрію не продемонструвало переваг у порівнянні зі звичайною водною ванною щодо впливу на тяжкість перебігу АД, але такі заходи дають змогу зменшити застосування топічних ГКС та антибіотиків [49]. Соляні ванни можуть бути корисними у випадках, коли є необхідність видалення мертвого кератину [50]. Соляні ванни корисні в лікуванні АД, особливо для пацієнтів з вираженим імпетиго чи іхтіозом. Нове дослідження запропонувало використовувати дитячі олійки без запаху замість мила, особливо в популяціях, де недоступні спеціально розроблені емоменти [51].

Олійки для ванн є цінним доповненням до догляду за шкірою, особливо в немовлят і дітей. Слід уникати додавання до ванн речовин, що містять потенційно алергенні білки, такі як білки арахісу або колоїдного вівса, у найуразливішій групі дітей до 2-річного віку [3]. Слід підкреслити, що більшість олій для ванн, що є в продажу в Європі, не містять білкових алергенів.

Рекомендації

Додавання антисептиків, таких як гіпохлорит натрію, у ванну може бути корисним для лікування АД (1b, A).

Емоменти

Традиційно емоменти вважають препаратами для топічного застосування, які схожі на речовини-переносники та не містять активних інгредієнтів. Такі емоменти надзвичайно корисні для

пацієнтів з АД та зазвичай містять зволожувальну речовину (що сприяє гідратації рогового шару, наприклад, сечовина або гліцерин) і оклюдент (речовина, що зменшує випаровування, наприклад, вазелін). Останнім часом маркетинг немедикаментозних емоментів, що містять активні інгредієнти, пом'якшив розмежування між емоентами та препаратами для топічного застосування. У цих рекомендаціях «емоентами» називають препарати для топічного застосування, які схожі на речовини-переносники та не містять активних інгредієнтів, тоді як «емоенти плюс» – це препарати для топічного застосування, що окрім речовин-переносників містять активні нелікувальні речовини.

Нанесення емоментів безпосередньо на запалену шкіру може погано переноситись, тому краще спершу пролікувати загострення захворювання. Емоменти є основою лікування АД. Зволоження шкіри зазвичай забезпечують нанесенням на уражену шкіру принаймні двічі на день зволожувачів з гідрофільною основою, наприклад, 5% сечовини [52]. Залежно від гостроти ураження шкіри також корисне використання ліпофільних основ. Також рекомендовано застосування бар'єрних мазей, олій для ванн, гелю для душу, емульсій або міцелярних розчинів для покращення бар'єрної функції шкіри.

Вартість високоякісних емоментів (що не містять контактних алергенів) часто обмежує їх застосування, оскільки вважається, що емоменти можуть відпускатися без рецепта (за винятком, наприклад, Фінляндії та Швейцарії, де такі препарати відпускають за рецептом і зазвичай їх вартість відшкодовується), а також, як правило, **необхідне їх застосування у великих кількостях (до 100 г на тиждень у дітей молодшого віку і до 500 г – у дорослих).** Використання чистих олій, таких як кокосова олія, замість емульсій призводить до пересушування шкіри, збільшення трансепідермальної втрати води, а тому не рекомендовано у випадку АД.

Кількість препаратів для топічного застосування також можна визначити за допомогою правила одиниці – «кінчик одного пальця» (Fingertip Unit; FTU) – це кількість мазі, отриманої з трубки з насадкою діаметром 5 мм і виміряної від дистальної складки шкіри до кінчика вказівного пальця (~ 0,5 г); це адекватна кількість препарату для нанесення на площу, що відповідає розміру двох долонь дорослої людини, що становить приблизно 2% площі поверхні тіла дорослого [53].

Вивчення молекулярних та біохімічних особливостей шкіри при АД забезпечить розробку нових препаратів для топічного застосування, що зможуть покращити бар'єрну функцію шкіри. Доказова база щодо використання емоментів постійно збільшується [54].

Інгредієнти емоментів та можливі ризики, пов'язані з їх використанням

Сечовина може спричинити подразнення шкіри та дисфункцію нирок у немовлят, тому їх застосування слід уникати у дітей цієї вікової

Mediderm®

КРЕМ MEDIDERM®

ЩОДЕННИЙ КОМФОРТ
ДЛЯ ШКИРИ МАЛЮКА



Гіпоалергійність та безпечність складових підтверджено ресурсом

www.skingsafeproducts.com

КРЕМ Mediderm®

Сучасний емолент, який застосовується для щоденного догляду за шкірою при atopічному дерматиті, псоріазі та екземі:

- Відновлює ліпідний матрикс шкіри
- Забезпечує підвищення вмісту вологи в роговому шарі епідермісу
- Покращує бар'єрну функцію шкіри
- Має зволожуючу, пом'якшуючу, протисвербіжну та охолоджувальну дію
- Сприяє зменшенню дози стероїдів при лікуванні atopічного дерматиту легкої та помірної тяжкості
- Містить оклюдент, який зменшує випаровування вологи
- Підходить для дітей з народження та дорослих
- Має клінічно підтверджений високий профіль ефективності та безпеки
- Легко наноситься та швидко поглинається шкірою, не залишаючи плям

Великий об'єм 500 г за доступною ціною забезпечує потреби пацієнтів у частому та довготривалому зволоженні шкіри не менше 2-3-х разів на добу.



Склад:

Aqua Purificata, Petrolatum, Cetearyl Alcohol, Paraffinum Liquidum, Cetomacrogol 1000, Phenoxyethanol.

Замовити безкоштовні зразки та отримати додаткову інформацію по продукту можна на сайті www.mediderm.help

Виробник:
Spreewälder Arzneimittel GmbH
address: Schulstraße 9, 15913 Märkische Heide
Telefon: 035476/6502-0
Telefax: 035476/6502-19
E-Mail: info@spreewaelder-arzneimittel.de
www.spreewaelder-arzneimittel.de

Spreewälder
Arzneimittel

МЕДИЧНИЙ ВИРІБ

Німеччина

Інформація для фахівців з медицини та фармації

Уповноважений представник:
ТОВ «Євролек-Україна», 08320, Україна,
Київська обл., Бориспільський район,
с. Велика Олександрівка, вул. Бориспільська, 7
тел. (044) 223 25 57
www.eurolek.com.ua
info@eurolek.com.ua



групи, тоді як у дітей раннього віку/малюків слід застосовувати менші концентрації препарату, аніж у дорослих [3]. Імовірно, гліцерин краще переноситься (меншою мірою спричиняє відчуття печіння/пощипування), аніж сечовина з натрій хлоридом [55]. Зазвичай рекомендують наносити емоменти одразу після купання і делікатного осушення шкіри. Результати невеликого дослідження свідчать про те, що ефект від застосування емоментів без купання може бути більш тривалим, що вимірюється емністю препарату [56].

Пропіленгліколь спричиняє легке подразнення у малюків віком до 2 років і, зважаючи на токсичність препарату, не має використовуватись у дітей цього віку. Особливе занепокоєння викликає те, що профілактичне використання емоментів, які містять інтактні білки, такі як алергени арахісу [57] або колоїдного вівса [58], може підвищити ризик сенсibilізації шкіри та розвитку алергії. Тому слід використовувати лише емоменти, позбавлені білкових алергенів і гаптенів, які, як відомо, часто зумовлюють контактну алергію (наприклад, ланолін/тваринний восковий спирт або метилізотіазолінон); особливо в дітей найбільш вразливого віку – до 2 років.

Емоменти, що містять танін- і амонійбітуміносульфонат (іхтамол), можуть бути корисним доповненням до базисної терапії, особливо у випадку легкого перебігу захворювання або якщо лікування топічними препаратами неможливе у зв'язку з особливостями пацієнта, наприклад, наявність стероїдофобії [59].

Застосування лише емоментів без достатньої топічної протизапальної терапії пов'язане зі значним ризиком дисемінованої бактеріальної та вірусної інфекції при АД, який і так підвищений у хворих на АД [60].

Емоменти «плюс»

Останніми роками на ринку з'явилося кілька немедикаментозних препаратів для топічного лікування АД, які містять активні інгредієнти, однак не підпадають під визначення топічних медикаментів та не потребують реєстрації як лікарські засоби. Ця продукція може містити, наприклад, сапоніни, флавоноїди і рибофлавіни з безбілкових екстрактів вівса або бактеріальні лізати *Aquaphilus dolomiae* або *Vitreoscilla filiformis* [61]. Ці лізати покращують стан ураженої АД шкіри і впливають на мікробіом шкіри хворих на АД [62, 63]. Результати досліджень *in vitro* та клінічних випробувань, проведені в різних лабораторіях, надали деяку додаткову інформацію щодо молекулярних таргетів і можливого механізму дії вищезгаданих активних емоментів «плюс» [64–66].

Докази ефективності емоментів

Деякі емоменти можуть покращити бар'єрну функцію шкіри при АД та зменшити сприйнят-

ливість шкіри до подразників. Було чітко продемонстровано, що тривале використання цих засобів покращує пов'язаний з АД ксероз [67]. Звичайне застосування лише емоента протягом одного тижня може покращити стан пацієнта з легким перебігом АД та перебігом помірної тяжкості [68]. Порівняльне дослідження продемонструвало, що безрецептурні емоменти можуть бути так само клінічно ефективними для лікування АД легкої та помірної тяжкості в дітей, як і дорожчі бар'єрні креми [69]. Інше дослідження в дорослих пацієнтів з АД продемонструвало ефективність кокосової олії щодо носійства *S. aureus* [70]. Окрім того, щоденне використання емоментів з народження може значно зменшити поширеність АД у популяції з високим ризиком [71, 72]. Головним недоліком цих двох перспективних випробувань є їх відносно коротка тривалість, що становила півроку, довготривалі дослідження усе ще проводяться.

Докази ефективності стероїд-спаринг ефекту при застосуванні емоментів

1. Короткострокові (3–6 тиж)

Кілька досліджень серед дітей [54, 73] та одне змішане дослідження за участі як дітей, так і дорослих [74], продемонстрували мінливі, але послідовні докази короткочасного впливу емоментів на дози стероїдів для лікування АД легкої та помірної тяжкості.

2. Тривала підтримувальна терапія

Підтримання стабілізації захворювання можна досягти шляхом використання емоментів двічі на тиждень або частіше після індукції ремісії за допомогою ТГКС. Кілька досліджень показали схожі результати щодо інтермітуючого застосування емоментів і тривалість лікування до розвитку рецидиву, використовуючи аналогічні дослідження в дорослих і дітей [75, 76].

Рекомендації

Емоменти необхідно призначати у відповідній кількості, їх слід використовувати вільно й часто, щонайменше 250 г на тиждень для дорослих (Зб, С). Необхідно також використовувати емоментні олійки для ванн і заміники мила. Емоентам з більшим вмістом ліпідів слід віддавати перевагу в зимовий період (Зб, С). Регулярне застосування емоментів чинить коротко- і довготривалий позитивний вплив на дози стероїдів, які необхідно застосовувати при АД легкої та помірної тяжкості. Перш за все необхідно провести індукцію ремісії за допомогою ТГКС або ТІК (2а, В).

Рекомендації щодо дієти

Харчові алергени, пре- та пробіотики
Харчова алергія (ХА) була задокументована приблизно в третини дітей з АД помірної тяжкості та тяжкого перебігу [77]. Серед харчових алергенів у дітей молодшого віку найчастіше спричиняють розвиток загострень коров'яче молоко, курячі яйця, арахіс, соя, горіхи та риба, залежно від віку варіює причина алергенна їжа [78]. У дітей старшого віку, підлітків і дорослих слід брати до уваги ХА, пов'язану з пилком [79, 80].

Паттерни відповіді на харчові алергени

Були описані три різні клінічні реакції у пацієнтів з АД залежно від симптоматики й часу їх появи [78, 81].

Реакції негайного типу, неекзематозні, зазвичай є IgE-опосередкованими, виникають упродовж 2 год після контакту з алергеном, з розвитком таких шкірних проявів, як кропив'янка, ангіоневротичний набряк, почервоніння і свербіж, або іншими реакціями негайного типу з боку травного тракту, дихальних шляхів або серцево-судинної системи як анафілаксії. Шкірні прояви зустрічаються у близько 74% хворих. Окрім того, у дітей можуть виникати короточасні морбіліформні висипання через 6–10 год після початкової негайної реакції, які зникають протягом декількох годин і розглядаються як «пізня фаза» IgE-опосередкованої відповіді [81, 82].

Ізольовані екзематозні реакції сповільненого типу зазвичай розвиваються через 6–48 год після контакту з алергеном із загостренням дерматиту на ділянках шкіри, схильних до АД, що наводить на думку про неанафілактичну природу цих уражень.

Комбінація двох вищезгаданих механізмів – розвиток реакції негайного типу з наступним виникненням екзематозної реакції сповільненого типу – була описана приблизно в 40% дітей [83].

Сенсibilізацію до продуктів харчування можна визначити за допомогою детального аналізу історії хвороби в поєднанні з проведенням аналізів *in vivo* (шкірні прик-тести, прик-прик тести) та *in vitro* (рівні специфічних IgE в сироватці крові). Окрім того, патч-тести виявилися корисними для вивчення шкірних реакцій сповільненого типу, пов'язаних з харчовими продуктами. Тести *in vitro* є особливо цінними в тих випадках, коли неможливо провести шкірні прик-тести (наприклад, у випадку дермографізму або УФ- і медикаментозно-індукованої гіпореактивності шкіри, розвитку екземи в ділянці, на якій проводили тестування, відсутності комплаєнсу щодо прик-тестів у грудному віці тощо). Більше того, визначення *in vitro* рівня специфічних IgE до харчових алергенів забезпечує кращу кількісну оцінку для

стадіювання сенсibilізації, що допомагає оцінити ймовірні ризики клінічної реакції (хоча точних показників, на які можна було б орієнтуватися для прийняття рішень, немає) і пропонує можливість випробування окремих рекомбінантних алергенів, які можуть мати кращу діагностичну специфічність, ніж тестування з харчовими екстрактами для деяких харчових продуктів (наприклад, омега-5-гліадин у випадку алергії на пшеницю, Gly m 4 в разі алергії на сою, пов'язану з пилком).

Атопічний патч-тест (АПТ) виконують за допомогою саморобного харчового матеріалу, використовуючи розведення свіжої їжі у фізіологічному розчині в пропорції 1/10, на 24–48 год наносять на неуразжені ділянки шкіри [84]. АПТ з використанням харчових продуктів не стандартизовані для рутинного використання. До сьогодні АПТ з точністю використовували для діагностики алергії на коров'яче молоко, яйця, злаки та арахіс у пацієнтів з АД [85–88]. Тоді як реакції негайного типу пов'язані з позитивними шкірними прик-тестами, реакції сповільненого типу демонструють позитивні відповіді при проведенні АПТ. Однак подвійні сліпі плацебо-контрольовані оральні харчові провокаційні тести (double-blind placebo-controlled food challenge; DBPCFC) залишаються золотим стандартом діагностики ХА [89].

Оральні харчові провокаційні тести (ОХПТ) мають завжди виконуватися під наглядом лікаря за умови доступності засобів/препаратів для надання невідкладної допомоги, особливо після тривалої елімінації з раціону певного харчового продукту. Практично, ОХПТ слід виконувати відповідно до стандартизованих протоколів з урахуванням змінних, пов'язаних з харчовими продуктами, дозою та часовими інтервалами [90]. Головним недоліком у випадку АД є те, що ОХПТ не дає можливості виключити реакції на плацебо або випадковий вплив інших тригерних факторів АД протягом тривалого періоду дослідження. Тому у випадку АД обов'язковою умовою є оцінка реакцій сповільненого типу через 24 або 48 год спеціально навченою особою [83]. Провокаційні тести, що ґрунтуються на повторному впливі харчових алергенів, дають змогу оцінити реакції сповільненого типу [83].

На жаль, питання дієти та її впливу на перебіг АД досліджували лише в декількох контрольованих дослідженнях. У систематичному огляді [11] восьми рандомізованих контрольованих досліджень, що вивчали вплив елімінаційної дієти на АД, отримали такі узагальнюючі результати:

а) досить важко дотримуватися елімінаційної дієти навіть за сприятливих, мотивуючих умов під час клінічного дослідження;

б) ступінь відсіву пацієнтів у дослідженнях АД особливо високий у дослідженнях дієт;

в) немає переконливих доказів того, що дієта з елімінацією молочних продуктів або яєць буде загалом корисною під час обстеження невибірко-вих груп пацієнтів з АД;

г) немає жодних доказів користі дієт з обмеженням харчових продуктів у невибіркової групі пацієнтів з АД.

Систематичний Кохрейнівський огляд на основі дев'яти рандомізованих контрольованих досліджень показав, що усунення з раціону яєць було корисним для пацієнтів, у яких було виявлено специфічні IgE до яєць [91]. Американська академія дерматології рекомендувала обмеження вживання яєць у групі пацієнтів з АД, у яких були клінічні прояви алергії на яйця [92], однак такого принципу слід також дотримуватися щодо інших харчових алергенів, які виявилися значимими для окремих пацієнтів.

Хоча прогрес був значним, не існує простих стратегій для запобігання розвитку АД та ХА у дітей грудного віку. Нещодавно опубліковані рандомізовані дослідження, такі як Ранне виявлення алергії на арахіс (The Learning Early About Peanut Allergy; LEAP) [93] і Дослідження толерантності (Enquiring About Tolerance; EAT) [94], підтримали версію про те, що ранне пероральне вживання їжі може мати захисний ефект щодо сенсibilізації та алергії в майбутньому. Пероральне введення продуктів харчування якомога раніше на першому році життя у «вікні можливостей» – у віці між 4 і 6 міс після народження – може захищати дітей, сприяючи індукції толерантності [95]. Епідеміологічні дослідження продемонстрували сильний зв'язок між різноманітністю раціону протягом першого року життя і запобіганням розвитку АД [96].

Пре- та пробіотики

Було досліджено використання пробіотиків, таких як суміші лактобактерій, у випадку АД – ці дослідження продемонстрували покращення стану пацієнтів [97]. Інші дослідження не продемонстрували значної ефективності використання пробіотиків [98, 99]. У дослідженні за участі 800 немовлят вивчали вплив пребіотичної суміші; було встановлено, що вона сприяла запобігання розвитку АД [100].

Непатогенні бактеріальні штами, такі як *Vitreoscilla filiformis* або *Aquaphilus dolomiae*, використовували як джерела бактеріальних лізатів для топічної терапії АД (див. розділ «Топічна терапія»).

Попередні систематичні огляди пробіотиків у лікуванні АД послідовно дійшли висновку про відсутність їх ефекту у дітей [101]. На підставі наявної літератури, а також зважаючи на те, що лише одна група пацієнтів продемонструвала позитивні результати в контрольованому дослідженні, група спеціалістів, що працювали над створенням рекомендацій, вирішила не рекомендувати використання лактобацил у випадку АД. Цілком можливо, що в майбутньому буде доведено роль пре- або пробіотиків для профілактики; консультації з керівництвом S3 на тему «профілактики алергії» [21].

Висновки

Сенсibilізація до харчових продуктів виникає приблизно у 50% дітей з тяжким АД. Її значення можна оцінити за допомогою ОХПТ, найкраще їх проводити як подвійні сліпі плацебо-контрольовані. (1a)

ХА відіграє важливу роль як чинник, що сприяє загостренню захворювання у 30% дітей з АД, найчастіше алергія розвивається на основні продукти, такі як курячі яйця або коров'яче молоко. Пилок-залежна ХА може спостерігатися в осіб різного віку. (2a)

Елімінаційні дієти з усуненням алергенних харчових продуктів значно погіршують якість життя пацієнтів, і їх нелегко дотримуватися. (2a)

Існують докази того, що елімінація основних продуктів харчування у дітей, які страждають на алергію, може покращити перебіг АД. (1a)

Персистенцію ХА можна оцінити шляхом ОХПТ через 1 або 2 роки. (3a)

Немає довгострокових досліджень впливу елімінаційних дієт на АД. (–)

Дані щодо профілактики або покращення перебігу АД у разі вживання пробіотиків, таких як препарати лактобактерій, суперечливі (1b).

Рекомендації

Пацієнти з середньотяжким і тяжким АД мають дотримуватися терапевтичної дієти з усуненням харчових продуктів, які спричинили ранні чи пізні клінічні реакції під час ОХПТ. (2b, B)

З метою первинної профілактики ХА, пов'язаної з АД, рекомендується вигодовування виключно грудним молоком до 4-місячного віку. (2–3, C)

Якщо грудного молока не вистачає для годування дітей з групи низького ризику (загальна популяція), рекомендовано годування сумішами на звичайному коров'ячому молоці. (2–3, C)

Якщо не вистачає грудного молока для вигодовування дітей з групи високого ризику (якщо в одного з родичів першого ступеня споріднення було виявлено прояви алергії, що підтверджено лікарем), рекомендовано застосування гіпоалергенної суміші. (1, B)

Введення додаткових продуктів харчування рекомендується у віці від 4 до 6 міс життя в дітей з групи низького і високого ризику, незалежно від наявності атопії у спадковому анамнезі. (1–2, B)

Необхідно забезпечити різноманіття харчових продуктів під час введення прикорму у дітей віком від 4 до 6 міс життя. (1, D)

Антимікробна терапія

У пацієнтів з atopічним дерматитом (АД) запальне мікросередовище, створене TSLP, IL-4 і IL-13, може зменшувати синтез шкірних протимікробних пептидів, таких як кателіцидин LL-37, дерміцин, людські β -дефензини HBD-1, HBD-2 і HBD-3 [1, 2]. Це і є однією з причин, чому такі пацієнти більш схильні до розвитку вторинних шкірних інфекцій з тенденцією до генералізації [2]. Розуміння колонізації та інфекції в разі АД значною мірою покращилось завдяки структурованим дослідженням мікробіому людини в контексті АД. Загострення АД часто пов'язані з *S. aureus*-спричиненою втратою різноманітності шкірного мікробіому, що не настільки суттєво в тому випадку, якщо пацієнти отримували проактивну терапію до загострення [3].

Антибактеріальна терапія

У 90% пацієнтів з АД навіть шкіра, що виглядає нормально, інтенсивно колонізована золотистим стафілококом. Ця бактерія є основним тригером АД, оскільки вона призводить до запалення шляхом вивільнення суперантигенних токсинів, які посилюють активацію суперантиген-специфічних і алерген-специфічних Т-клітин, експресію IgE антистафілококових антитіл, а оскільки бактерія підвищує експресію IL-31, це призводить до появи свербіжів [4]. Роздряпування шкіри сприяє зв'язуванню *S. aureus* зі шкірними покривами, а підвищена кількість керамідази стафілококового походження ще більше пошкоджує шкірний бар'єр. Більше того, продукція суперантигенів збільшує експресію альтернативних глюкокортикоїдних рецепторів, які не зв'язуються з топічними глюкокортикостероїдами (ТГКС), що призводить до резистентності [5].

Формування біоплівки АД-асоційованими стафілококами, безумовно, також відіграє значну роль в оклюзії потових залоз і призводить до запалення і свербіжів [6]. Нещодавні дослідження продемонстрували, що окрім колонізації *S. aureus* дисбаланс шкірного мікробіому також може відігравати важливу роль у патофізіології АД [7, 8]. Нові розробки емоментів полягають у включенні активних сполук, які відновлюють бар'єрну функцію шкіри або впливають на мікробіом шкіри в разі АД за допомогою бактеріальних лізатів видів *Aquaphilus dolomiae* або *Vitreoscilla filiformis* [9]. Покращення розуміння особливостей мікробіому шкіри в разі АД є перспективним напрямом для розробки нових стратегій лікування.

Систематичний огляд 26 досліджень, що загалом охопили 1 229 учасників, не показав чітких доказів користі застосування антисептичних засобів для ванн або мила чи протимікробних агентів на додачу до топічної терапії у випадку АД без супутньої інфекції. Проте, якщо немає відповіді на ТГКС або інгібітори кальциневрину

або відсутні очевидні ознаки інфекції, можна розглядати доцільність застосування місцевих антисептиків, які вважають кращими за місцеві антибіотики щодо розвитку резистентності бактерій [10].

0,005% розчин гіпохлориту натрію має не лише антисептичні властивості, а й збільшує товщину епідермісу та проліферацію епітелію [11]. Інтермітуюче застосування гіпохлориту натрію продемонструвало значне зменшення тяжкості АД [12]. Системні антибіотики слід застосовувати лише в разі видимої та значної бактеріальної суперінфекції. Зважаючи на спектр бактеріальної резистентності, можна рекомендувати застосування цефалексину або іншого цефалоспору першого покоління. У дітей, що страждають на АД, здається, значно рідше спостерігається позагоспітальне інфікування метицилін-резистентним *S. aureus* порівняно з загальною популяцією дітей [13]. У будь-якому випадку лікування за допомогою емоментів і ГКС або топічних інгібіторів кальциневрину слід продовжувати.

Недооціненими джерелами бактерій є контейнери від кремів і мазей, до 53% яких забруднені, до 25% – містять *S. aureus*. Таким чином, корисними видаються наступні рекомендації [14]:

- 1) зберігайте відкриті зволожувальні засоби в холодильнику;
- 2) використовуйте помпи або віддавайте перевагу пляшкам, аніж банкам;
- 3) уникайте прямого контакту препарату з руками і його переливання;
- 4) уникайте спільного користування предметами гігієни.

Протимікробні текстильні вироби

Імпрегновані сріблом текстильні вироби продемонстрували значну протимікробну активність, а також покращення оцінки за SCORAD у несліпому контрольованому клінічному дослідженні [15]. У пацієнтів з неінфікованим АД використання текстилю, імпрегнованого сріблом, у порівнянні з бавовняною білизною не впливало на тяжкість АД [16–18]. Однак деякі функціональні текстильні вироби (покрите сріблом, кислотою та шовковий текстиль), а також хітозан, природний біополімер з імуномодулюючими і протимікробними властивостями, можуть покращувати перебіг АД, оскільки зменшують колонізацію шкіри *S. aureus*, а також впливають на свербіж [19]. Деякі з цих нових варіантів усе ще знаходяться на стадії розробки, дослідники дещо стурбовані щодо безпеки срібловмісних текстильних виробів у немовлят і дітей ясельного віку. Використання шовкових текстильних виробів з покриттям AEGIS не продемонструвало клінічної користі в контрольованому багатоцентровому клінічному дослідженні [20].

Системна протизапальна терапія. Імуносупресивне лікування

- Пероральні ГКС:

Рекомендації

Короткочасне (до 1 тиж) лікування ПГКС може бути можливим при загостреннях АД у виняткових випадках. Застосування ПГКС значною мірою обмежується дорослими пацієнтами з тяжким перебігом АД. (-, D)

Добова доза має бути контрольована і не перевищувати 0,5 мг/кг. (-, D)

Довготривале застосування ПГКС у пацієнтів з АД не рекомендується. Беручи до уваги побічну дію, показання до застосування ПГКС у дітей мають бути проаналізовані ретельніше, ніж у дорослих. (-, D)

● Циклоспорин А

Рекомендації

Багато РКД вказують на ефективність циклоспорину проти плацебо для лікування АД. (1a)

Циклоспорин також ефективний у дітей і підлітків, що страждають на АД. (2b)

Самостійне зменшення рекомендованої дози циклоспорину може знизити клінічну ефективність препарату, а тому не рекомендується. (2b)

Мікроемульсія циклоспорину має переваги у зв'язку з раннім початком дії і швидким досягненням пікової ефективності препарату, що може бути корисно в разі короткотривалого лікування. (1b)

Довготривале інтермітуюче застосування циклоспорину впродовж одного року є ефективнішим, аніж інтермітуюча UVA/UVB-терапія, що застосовувалася в режимі 2–3 рази на тиждень. (1b)

● Азатіоприн (AZA)

Рекомендації

AZA може бути використаний (не за інструкцією) для лікування дорослих пацієнтів з АД, якщо циклоспорин неефективний або протипоказаний. (1b, A)

AZA також може бути використаний (не за інструкцією) для лікування дітей. (4, C)

Пацієнти повинні проходити скринінг на активність TPMT перед початком терапії AZA для зменшення ризику токсичного впливу препарату на кістковий мозок шляхом корекції дози. Запропонована доза препарату становить 1–3 мг/кг/добу. (1b, A)

Альтернативно можливе застосування AZA у початковій дозі 50 мг/добу для лікування дорослих з наступним повільним збільшенням дози під ретельним контролем загального аналізу крові та показників функції печінки. (-, D)

У вагітних жінок AZA слід застосовувати лише за суворими показаннями. (-, D)

AZA не слід поєднувати з УФ-терапією, необхідно застосовувати ефективний захист від УФ. (-, D)

● Мікофенолату мофетил (ММФ)

Рекомендації

ММФ у дозі до 3 г/добу може бути використаний для лікування дорослих з АД (не за інструкцією) у випадку, якщо застосування циклоспорину не було ефективним або не показано. (4, C)

ММФ може бути використаний для лікування АД у дітей або підлітків. (4, C)

Оскільки ММФ і ЕС-MPS є тератогенними речовинами, чоловіки й жінки репродуктивного віку повинні користуватися ефективними засобами контрацепції під час терапії. (3a, B)

● Метотрексат (МТХ)

Рекомендації

Для лікування АД у дорослих і дітей можна використовувати МТХ (не за інструкцією). (4, C)

Рекомендований режим дозування аналогічний або дещо нижчий у порівнянні з дозуванням, що використовується для лікування псоріазу. (D, -)

Оскільки МТХ є тератогенною речовиною, чоловіки й жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективну контрацепцію під час терапії МТХ. (3a, B)

Біологічна терапія

Біологічна терапія використовується в дерматології понад 10 років для лікування інших запальних захворювань шкіри, особливо псоріазу, однак досі в Європі не були доступні біопрепарати, ліцензовані для лікування АД. Біологічні препарати становлять відносно нову групу лікарських засобів, отриманих за допомогою біологічних процесів, що охоплює рекомбінантні терапевтичні білки, такі як антитіла або химерні білки. Біопрепарати специфічно націлені на запальні клітини та/або медіатори, відповідно.

У випадку АД біологічна терапія може бути корисною для зменшення запалення шляхом впливу на кількість, активацію і функцію клітин імунної системи або активність цитокінів або антитіл, специфічних для даного захворювання. Було опубліковано декілька клінічних випадків, пілотних досліджень і ретроспективних аналізів щодо ефективності біологічної терапії в пацієнтів з помірним і тяжким перебігом АД, рефрактерним до топічної та/або системної терапії, тепер також доступні рандомізовані

плацебо-контрольовані дослідження, що оцінюють ефективність і безпечність декількох біопрепаратів у лікуванні АД.

- **Біологічна терапія з доказовою ефективністю – Дупілумаб**

Рекомендації

Дупілумаб рекомендований для лікування пацієнтів з помірним і тяжким перебігом АД, у яких місцеве лікування недостатньо ефективно, а інше системне лікування не рекомендоване, як препарат, що модифікує перебіг захворювання. (1, а)

Дупілумаб слід поєднувати з щоденним застосуванням емоментів, за необхідності його можна комбінувати з топічними протизапальними препаратами. (2, б)

- **Майбутня біологічна терапія – Немолізумаб**

Рекомендації

Рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне випробування продемонструвало ефективність немолізумабу щодо зменшення свербіж у хворих на АД. (1b)

У клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували немолізумаб, не спостерігали системних побічних ефектів, однак частіше виникали периферійні набряки. (1b)

Алерген-специфічна імунотерапія

У рамках досліджень вивчали ефективність алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) в лікуванні АД. Двома відповідними терапевтичними режимами є підшкірна імунотерапія (ПШІТ) і сублінгвальна імунотерапія (СЛІТ).

Введення в АСІТ для лікування АД

Ефективність АСІТ при АД була продемонстрована низкою клінічних випадків, а також в ході менших когортних досліджень [115, 116], а нещодавно – в більшому багатоцентровому дослідженні ПШІТ з алергенами кліщів домашнього пилу [117]. Отримані дані продемонстрували, що АСІТ можна використовувати для лікування алергічного риніту або легкої бронхіальної астми також у пацієнтів з АД, оскільки перебіг АД, очевидно, не погіршувався, а іноді навіть поліпшувався під час або після проведення АСІТ. Було проведено кілька перспективних досліджень, які стосуються питання, чи можна вважати лише АД показанням для АСІТ.

Хоча результати досліджень трактують дуже обережно з точки зору терапевтичних ефектів АСІТ, важливо те, що загострення шкірної симптоматики під час лікування виникали дуже рідко, тоді як лікування характеризувалось хорошою переносимістю більшістю пацієнтів. Те саме стосується й досліджень у пацієнтів з коморбідним АД, які отримували АСІТ

в рамках лікування респіраторних atopічних захворювань; у таких хворих загострення шкірної симптоматики спостерігали не так часто. Роль алергенів у патофізіології АД була доведена в контрольованих дослідженнях технік уникнення контакту з алергенами та atopічних патч-тестів [118–120]. При респіраторних atopічних захворюваннях проведення АСІТ відіграє важливу роль не лише для лікування, а й для профілактики сенсibilізації та прогресування респіраторних захворювань з розвитком тяжких форм захворювання (перехід від риніту до бронхіальної астми).

Гіпотетично, пацієнти з позитивними atopічними патч-тестами та загостреннями АД в анамнезі можуть бути кандидатами для проведення АСІТ з використанням відповідного алергену. Проведені дослідження вказують на те, що АСІТ безпечна для застосування у пацієнтів з АД, якщо лікування проводиться згідно з рекомендаціями. Однак неможливо зробити остаточні висновки щодо ефективності АСІТ при АД через відсутність великих контрольованих рандомізованих клінічних досліджень з сучасними алергенами [116].

Докази ефективності АСІТ за даними контрольованих досліджень

У рамках подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження монозиготні близнюки з АД (з весняними та літніми загостреннями) отримували АСІТ з пилковими алергенами або плацебо. У пацієнтів, які отримували АСІТ, спостерігали значне клінічне покращення та зменшення рівнів сироваткового IgE [121]. Кілька відкритих неконтрольованих досліджень також продемонстрували переваги АСІТ у пацієнтів з АД. Ці дані часто публікувались у різноманітних журналах. Деякі дослідники в 1970-80-х роках також продемонстрували покращення перебігу АД в контрольованих дослідженнях [116].

Підшкірна АСІТ (Subcutaneous immunotherapy, SCIT)

Подвійне сліпе контрольоване дослідження ефективності АСІТ з *Dermatophagoides pteronyssinus* у дітей, що страждають на АД, не продемонструвало переваг імунотерапії в порівнянні з плацебо після стандартного 8-місячного курсу лікування з тирозин-адсорбованими екстрактами домашнього пилового кліща, в якому взяли участь 24 дитини з АД, сенсibilізовані до алергенів домашніх пилових кліщів [122]. Однак на другому етапі дослідження діти були випадковим чином розподілені на групи, одна з яких продовжила активне лікування, а інша – отримувала плацебо ще протягом 6 міс. Ефективність плацебо була доволі висока, а отримані цифри були занадто малі, щоб зробити впевнені висновки, однак клінічні оцінки стану шкіри пацієнтів дозволяють припустити, що тривала АСІТ може бути ефективною стосовно деяких об'єктивних параметрів тяжкості АД [122].

Невелике плацебо-контрольоване дослідження показало покращення перебігу АД у 13 з 16 пацієнтів, що одержували АСІТ, тоді як лише в 4 з 10

пацієнтів, які отримували плацебо, стан покращився [123]. Аналогічні результати було отримано щодо АСИТ з екстрактами кліщів домашнього пилу [124, 125]. Пероральна АСИТ щодо *D. pteronyssinus* не була ефективною в контрольованому дослідженні за участю 60 дітей з АД, за станом яких спостерігали протягом 3 років [126]. Звичайна підшкірна АСИТ (n = 41; 76% покращення) і сублінгвальна АСИТ (Sublingual immunotherapy, SLIT) (n = 48; 64% покращення) були дещо ефективнішими, в 15–20% пацієнтів у обох групах спостерігали побічні реакції [127]. Контрольоване дослідження щодо застосування сублінгвальної АСИТ до алергенів домашнього пилу було проведено серед 56 дітей віком від 5 до 16 років, що страждають на АД, але позитивні результати були лише в пацієнтів з легким і помірнотяжким АД, однак не в пацієнтів з тяжким перебігом АД [128].

Пілотне дослідження повідомило про покращення перебігу АД, а також зміни субпопуляції Т-лімфоцитів, індуковані попереднім лікуванням інтерфероном- γ (INF- γ) перед проведенням АСИТ з алергенами кліщів домашнього пилу. У пацієнтів, які отримували плацебо, тільки INF- γ або АСИТ, лікування не було ефективним [129].

У великому рандомізованому клінічному дослідженні з оцінкою даних за допомогою сліпого методу взяло участь 89 пацієнтів з АД та сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу (CAP-FEIA > 4) [117]. Пацієнтам щотижня вводили три різні дози екстракту алергену кліщів домашнього пилу. При вищих дозах алергену зниження активності захворювання за SCORAD відбувалось через 8 тиж порівняно з контрольною групою, що отримувала «активне» плацебо у вигляді дуже низької дози алергену. Ефект зберігався протягом одного року, такі пацієнти потребували нижчих доз КС.

Менше подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 20 пацієнтів із сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу або трав'яного пилку продемонструвало об'єктивне і суб'єктивне полегшення симптомів, що супроводжувалось імунологічними змінами під час АСИТ [130].

Ще одне велике рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 168 дорослих пацієнтів з АД тривало 18 міс. Дослідження не виявило ефективності такої терапії в досліджуваних пацієнтів з АД, однак аналіз підгруп показав статистично значуще зменшення оцінки за SCORAD у підгрупі хворих з тяжким перебігом АД з оцінкою за SCORAD > 50 [131], при чому що тривалішим було лікування, то більшою була його ефективність. Найкращий результат спостерігали впродовж вересня–лютого, що може бути пов'язано з опаленням приміщень та, відповідно, збільшенням контакту з кліщами домашнього пилу.

Систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих до грудня 2012 р., оцінювали ефективність імунотерапії у лікуванні АД. Загалом було проаналізовано дані 8 рандомізованих контрольованих досліджень, в яких взяло участь 385 осіб. Встановлено, що АСИТ чинить

значний позитивний вплив на пацієнтів з АД (співвідношення шансів [OR] 5,35; 95% ДІ 1,61–17,77; кількість, що потребувала лікування, – 3; 95% ДІ 2–9). АСИТ продемонструвала також значну ефективність у разі тривалого лікування (OR 6,42; 95% ДІ 1,31–7,48), тяжкого АД (OR 3,13; 95% ДІ 1,31–7,48), при введенні підшкірно (OR 4,27; 95% ДІ 1,36–13,39). Цей метааналіз надав докази середнього рівня щодо ефективності підшкірної АСИТ при АД. Однак ці висновки базуються на аналізі невеликої кількості пацієнтів, зі значною гетерогенністю досліджень [132].

Сублінгвальна АСИТ

Протягом перших 18 міс плацебо-контрольоване дослідження, що вивчало вплив сублінгвальної АСИТ на перебіг АД, продемонструвало значне зменшення тяжкості захворювання за SCORAD починаючи з 9-го місяця [128]. В іншому дослідженні було проаналізовано 107 пацієнтів, які отримували сублінгвальну АСИТ протягом 12 міс. Всього 84 пацієнти закінчили дослідження, у порівнянні з групою плацебо (53,85%), пацієнти, що отримували лікування (77,78%), продемонстрували покращення симптомів [133].

Інша група авторів досліджувала сублінгвальну АСИТ у пацієнтів з АД, сенсibilізованих до кліщів домашнього пилу, на мишачих моделях [134]. Мишача модель, індукована екстрактом алергену Der f, характеризувалась виникненням типових ознак АД у людей. У Der f-алерген-сенсibilізованих мишей сублінгвальна АСИТ з використанням Der f-вакцини значно інгібувала симптоми АД шляхом корекції співвідношення цитокінів Th2 і Th1, тому, на думку авторів дослідження, сублінгвальну АСИТ можна розглядати як альтернативне лікування для хворих з екзогенним АД.

Висновки

Існують суперечливі докази щодо використання АСИТ у пацієнтів з АД, однак нещодавні дослідження все-таки свідчать на користь цього методу лікування. АСИТ може мати позитивні ефекти у відібраних, високосенсibilізованих пацієнтів з АД. (2a)

Найкращі докази щодо АСИТ стосуються використання алергенів кліщів домашнього пилу. (2a)

Не існує протипоказань для проведення АСИТ у хворих на респіраторні алергічні захворювання (алергічний ринокон'юнктивіт, легка алергічна бронхіальна астма), у тому числі із супутнім АД. (2b)

Рекомендації

АСИТ наразі не рекомендується як загальноприйнятий варіант лікування АД. (2a, B)

АСИТ може розглядатися для окремих пацієнтів із сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу, пилку берези або трав, які страждають на тяжкий АД і мають в анамнезі дані щодо клінічного загострення захворювання після контакту з алергеном або позитивний atopічний патч-тест. (2a, B)

Рекомендації щодо лікування АД: дорослі

На кожному етапі лікування слід розглядати доцільність призначення *додаткового* лікування:

- У випадках суперінфекції додавайте антисептики/антибіотики
- Якщо лікування недостатньо ефективно, зверніть увагу на дотримання лікування пацієнтом і те, чи правильно встановлено діагноз
- Зверніться до гайдлайнів щодо обмежень застосування певних препаратів, зокрема у випадку застосування препаратів з маркуванням¹
- Застосування препаратів відповідно до інструкції марковано², варіанти застосування препаратів не за інструкцією марковано³

ТЯЖКИЙ ПЕРЕБІГ:
SCORAD > 50 / або
персистуючий АД

Госпіталізація; системна імуносупресія: циклоспорин А¹, короткий курс пероральних ГКС², дупілумаб^{1,2}, метотрексат³, азатиоприн³, мікофенолату мофетил³, PUVA-терапія¹, алітретіонін^{1,3}

ПЕРЕБІГ СЕРЕДНЬОЇ
ТЯЖКОСТІ:
SCORAD 25–50 / або
рецидивний АД

Проактивна терапія із застосуванням топічного такролімусу² або ТГКС II або III класу³, вологі обгортання, УФ-терапія (UVB 311 нм, середні дози UVA1), психосоматичне консультування, кліматична терапія

ЛЕГКИЙ ПЕРЕБІГ:
SCORAD < 25 / або
транзиторний АД

Реактивна терапія ТГКС II класу² або залежно від локальних кофакторів: ТПК², антисептики, в тому числі срібло², текстиль зі срібним покриттям

БАЗОВИЙ РІВЕНЬ
Базова терапія

Освітні програми, емоменти, олійки для ванн, уникнення клінічно релевантних алергенів (елімінаційні заходи, якщо алерготести підтверджують наявність причинно-значущих алергенів)

Рекомендації щодо лікування АД: діти

На кожному етапі лікування слід розглядати доцільність призначення *додаткового* лікування:

- У випадках суперінфекції додавайте антисептики/антибіотики
- Якщо лікування недостатньо ефективно, зверніть увагу на дотримання лікування пацієнтом і те, чи правильно встановлено діагноз
- Зверніться до гайдлайнів щодо обмежень застосування певних препаратів, зокрема у випадку застосування препаратів з маркуванням¹
- Застосування препаратів відповідно до інструкції марковано², варіанти застосування препаратів не за інструкцією марковано³

ТЯЖКИЙ ПЕРЕБІГ:
SCORAD > 50 / або
персистуючий АД

Госпіталізація; системна імуносупресія: циклоспорин А³, метотрексат³, азатиоприн³, мікофенолату мофетил^{1,3}

ПЕРЕБІГ СЕРЕДНЬОЇ
ТЯЖКОСТІ:
SCORAD 25–50 / або
рецидивний АД

Проактивна терапія із застосуванням топічного такролімусу² або ТГКС II або III класу³, вологі обгортання, УФ-терапія (UVB 311 нм), психосоматичне консультування, кліматична терапія

ЛЕГКИЙ ПЕРЕБІГ:
SCORAD < 25 / або
транзиторний АД

Реактивна терапія ТГКС II класу² або залежно від локальних кофакторів: ТПК², антисептики, у тому числі срібло², текстиль зі срібним покриттям

БАЗОВИЙ РІВЕНЬ
Базова терапія

Освітні програми, емоменти, олійки для ванн, уникнення клінічно релевантних алергенів (елімінаційні заходи, якщо алерготести підтверджують наявність причинно-значущих алергенів)

Фрагмент реферативного огляду «EDF-Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) Developed by the Guideline Subcommittee «Atopic Eczema» of the European Dermatology Forum» підготувала **Христина Ключківська**. Друкується в скороченому обсязі. Повну версію дивіться на сайті: www.edf.one/home
Вперше опубліковано в журналі «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія» № 3 (116) 2019