

УДК 616.5-002-053.2-07-08(042.4)

В.В. Бережний

Атопічний дерматит у дітей: діагностика і лікування (лекція)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.4(92):117-124; doi 10.15574/SP.2018.92.117

Статтю присвячено сучасним методам діагностики і лікування атопічного дерматиту у дітей. Розглянуто етіологію і патогенез атопічного дерматиту, імунні механізми його виникнення. Особливу увагу приділено ролі стафілококової інфекції у розвитку і перебігу атопічного дерматиту у дітей. Показано принципи лікування, наведено огляд сучасних лікарських засобів, що застосовуються для лікування даної патології.

Ключові слова: атопічний дерматит, діти, діагностика, лікування.

Atopic dermatitis in children: diagnostics and treatment (lecture)

V.V. Berezhniy

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article is concerned with the modern methods of diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children. The aetiology and pathogenesis of atopic dermatitis, immune mechanisms of its development are considered. Special attention is paid to the role of staphylococcal infection in the development of atopic dermatitis. The principles of treatment with a brief overview of the main provisions of pharmacotherapy, the use of emollients, hydrophilic ointments are discussed in detail.

Key words: atopic dermatitis, children, treatment.

Атопический дерматит у детей: диагностика и лечение (лекция)

В.В. Бережной

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Статья посвящена современным методам диагностики и лечения атопического дерматита у детей. Рассмотрены этиология и патогенез атопического дерматита, иммунные механизмы его возникновения. Особое внимание уделено роли стафилококковой инфекции в развитии и течении атопического дерматита у детей. Показаны принципы лечения, приведен обзор современных лекарственных средств, применяемых для лечения данной патологии.

Ключевые слова: атопический дерматит, диагностика, лечение.

Атопічний дерматит (АД) — хронічне алергічне захворювання, в основі якого лежить ІgЕ-залежне запалення шкіри та її гіперреактивність. Виникає у дітей при генетичній схильності до атопій під впливом зовнішніх і внутрішніх факторів, має рецидивний перебіг. Найчастіше вперше виявляється у дітей на першому році життя або до 5-річного віку [1].

Після перегляду термінології захворювань шкіри в Україні замість таких термінів, як ексудативно-катаральний діатез, атопічна екзема, нейродерміт, строфулюс, почесуха Бенъє, в МКХ-10 під шифром L-20 затверджена назва атопічний дерматит.

Атопічний дерматит — спадкове захворювання з полігенними формами успадкування, частіше по лінії матері (69–70%), рідше — по лінії батька (18–22%). Ризик розвитку АД становить до 80%, якщо обоє батьків страждають на атопію, до 50% — якщо один із батьків і до 12% — якщо батьки здорові. У розвитку атопії беруть участь 26 генів з різною локалізацією — локуси [14].

У більшості випадків АД має ІgЕ-залежний механізм (підвищений рівень загального і специфічного ІgЕ у сироватці крові). Але в ряді випадків не підтверджується ІgЕ-механізм наявності атопії та мають місце в патогенезі АД неімунні «псевдоалергічні реакції». У патогенезі АД головну роль відіграють ТН-2-залежні механіз-

ми з продукцією ІL-4, ІL-5, ІL-13 і стимуляцією ІgЕ (негайний тип алергічної реакції) і виділення біологічно активних речовин (гістаміну, серотоніну та інших) при активації опасисних клітин і базофілів. У подальшому розвивається пізня фаза алергічної відповіді із секрецією протизапальних цитокінів (ІL-1, ІL-5, ІL-6, ІL-8, ФНП) та лейкотрієнів. Але запальні ураження шкіри при АД можуть розвиватись без участі ІgЕ. Приблизно у 25% хворих рівень ІgЕ не перевищує нормального. Важливе значення мають також нейропептиди, лейкотрієни, тучні клітини, еозинофіли, порушення бар'єрної функції епідермісу [5].

Основною антигенпрезентуючою клітиною є дендритна клітина шкіри, яка мігрує в регіонарні лімфатичні вузли і взаємодіє з В-лімфоцитами і Т-хелперами. На сьогодні сформована концепція лімфатичної тканини, асоційованої зі шкірою (антигенпрезентуючі клітини епідермісу, Т-клітини тропні до нього, кератиноцити, регіональні лімфовузли), — SALT-skin associated lymphoid tissue, яка була розширена за рахунок наявності в дермі тучних клітин, макрофагів, В-лімфоцитів, ендотелію лімфатичних та кровоносних судин. Окрім імунологічної функції клітин епідермісу в патогенезі АД важливе значення має порушення епідермального бар'єру за рахунок генетичного дефекту в синтезі білка шкіри — філаргіна. Таким чином, через шкіру відбувається розвиток

як місцевого запального процесу (дерматит), так і системної алергічної відповіді (алергічний марш) — алергічного риніту, бронхіальної астми, алергічного кон'юнктивіту.

Дефект гена філаргіна призводить до порушення процесу диференціювання клітин епідермісу, рН шкіри, недостатньої вологості шкіри та трансепідермальної втрати вологи, змін у складі ліпідів (церамідів, жирних кислот, холестеролу). Дефект ліпідного бар'єру підвищує колонізацію шкіри *S. aureus*.

Окрім ендогенних факторів ризику розвитку АД (спадковість, атопія, гіперреактивність шкіри) причиною виникнення захворювання можуть бути екзогенні фактори (тригери алергенні та неалергенні). Найчастіше алергічні реакції у дітей викликають наступні алергени: харчові, побутові, епідермальні, грибкові, бактеріальні, вакцинальні.

У подальшому мають значення кліщові алергени. Формується спочатку сенсibiliзація до алергенів пилку злакових трав, що пов'язано з наявністю спільних (перехресних) алергенів у харчових продуктів і пилку злаків. Потім виникає алергія до пилку дерев, епідермальних алергенів, а у дітей старшого віку — до інгаляційних, грибкових, бактеріальних (стафілокок) алергенів.

Харчові алергени мають велике значення у розвитку АД у дітей раннього віку. Вони можуть бути високого, середнього або слабкого ступеня. Високого ступеня: коров'яче молоко, куряче яйце, риба, арахіс, морепродукти, полуниця, цитрусові, мед, томати, морква, пшениця, куряче м'ясо та інше. Середню алергічну активність мають свинина, м'ясо кроля, банани, гречана крупа, рис, картопля, персики, абрикоси. Слабкий ступінь у баранини, слив, кавуна, кабачків, яблук зеленого та жовтого кольору, зеленого огірка. Для дітей першого року життя найбільше етіологічне значення мають коров'яче молоко, яйця, злакові, соя, риба.

Особливе значення в розвитку та перебігу АД має білок *S. aureus* або його ентеротоксिनний суперантиген. Майже у 90% хворих на АД відбувається колонізація шкірних покривів *S. aureus*, токсини якого викликають загострення запалення шкіри, і майже половина хворих на АД продукують IgE-антитіла до стафілококових токсинів [10,12]. Встановлено, що на уражених ділянках поверхні шкіри *S. aureus* виявляється у кількості до 10^7 КУО на 1 см².

Серед інших мікроорганізмів (коменсалів), які присутні на неураженій шкірі, певну роль мають коагулазонегативні стафілококи — *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), який

зв'язується з рецепторами кератиноцитів здорової шкіри, блокує прикріплення до них *S. aureus* і не продукує, у більшості дітей з АД, стафілококові ентеротоксини (СЕ) [9].

Встановлено, що коагулазонегативні штами стафілокока, у тому числі епідермальний стафілокок і стафілокок хомініс, виділяють антимікробний пептид (AMPs), який здатний селективно знищувати золотистий стафілокок. Експериментальними дослідженнями встановлено, що коагулазонегативні стафілококи здатні пригнічувати на шкірі мишей розмноження умовно-патогенної мікрофлори [6].

Відомо біля 20 СЕ і тільки деякі з них детально вивчені (СЕ А, СЕ В, токсину токсичного шоку ТСС — Т1) і здатні стимулювати продукцію специфічних до них IgE, пригнічуючи синтез лейкоцитами інтерферону- γ (ІНФ- γ). Дослідженнями встановлено, що у дітей з АД *S. aureus* продукує переважно вказані вище три типи СЕ. За даними деяких авторів [6], у дітей віком старше десяти років частота продукції СЕ А становить 50%, СЕ В — близько 62,5%, а ТСС-Т1 — 55,1%, в той час як тільки деякі штами *S. epidermidis* продукують незначну кількість цих токсинів. У дітей, у яких були виявлені штами, що продукують токсини, АД мав важчий перебіг.

Продукцію специфічних антистафілококових антитіл IgE стимулюють ексфоліативний токсин та альфа-токсин золотистого стафілокока.

Встановлено також важливу патогенетичну роль *S. aureus* при порушенні мікробіоценозу кишечника у дітей з АД та дефіцитом біфідумбактерій, що пов'язано зі збільшенням проникності слизової оболонки кишечника та негативним впливом на імунітет ентеротоксинів.

Підвищена колонізація шкіри стафілококами у хворих на АД зумовлена зниженням її бар'єрної функції при мутації гена, що кодує філагрін, порушення сальної та потової секреції, зниженням рівня секреторного Ig А на поверхні шкіри, кількості церамідів, вільних жирних кислот і ліпідів, що призводить до підвищення проникності шкіри для алергенів, розвитку ксерозу.

У патогенезі АД велике значення має стафілококовий альфа-токсин, який має здатність до ураження кератиноцитів, індукції проліферації Т-лімфоцитів у бік Th-2 типу. При низьких концентраціях альфа-токсин є потужним стимулятором продукції цитокінів, при високому вмісті може призвести до некрозу в клітинах, утворюючи дрібні пори в клітинних мембранах [8].

Колонізація шкіри *S. aureus* може бути пов'язана з дефіцитом β -дефензину, кателіцидину, впливом прозапальних цитокінів, які діють як адгезини для стафілококів [6].

Пусковими факторами може бути грибкова інфекція — *Trichophyton rumbum*, *Mallaseria furfur*, *Pityrosporum orbiculare* або *ovale* [7].

Найважливіше значення в розвитку АД відіграють домашній пил, кліщі домашнього пилу, продукти життєдіяльності тарганів, пилок рослин, лупа домашніх тварин та алергени мікрогрибів. Провокуючими факторами можуть бути хімічні алергени при контакті зі шкірою пацієнтів (постільна білизна, засоби догляду, побутова хімія, топінні лікарські засоби: антибіотики пеніцилінового ряду, аспірин, анальгін тощо).

До неалергенних факторів, які здатні викликати загострення АД, належать психоемоційні навантаження, зміна метеоситуації, полютанти, ксенобіотики. Поглиблюють перебіг дерматиту тригери: порушення характеру харчування, особливо у дітей раннього віку, правил режиму та догляду за шкірою, вакцинація, психологічний стрес, гострі вірусні інфекції.

Підтримують хронічний перебіг АД захворювання органів шлунково-кишкового тракту, порушення мікробіоти кишечника. Велике значення при цьому має зменшення кількості лактобацил, які стимулюють продукцію секреторних Ig A, що нейтралізують алергени за зменшують їх всмоктування в кишечнику. Зменшення вмісту лактобактерій у кишечнику призводить до підвищення рівня *S. epidermidis* на шкірі, що додатково підвищує алергізацію організму.

Стадії розвитку та клінічні форми АД залежно від віку дитини

Початкова стадія виникає в перші 2–4 місяці життя дитини і характеризується нестабільною гіперемією та набряком шкіри щік (молочний струп), сідниць. Можлива поява гнейсу (лусочки навколо великого тім'ячка). Ця стадія зворотної при своєчасному лікуванні дитини. При неадекватному лікуванні розвивається стадія виразних змін шкіри і перехід у хронічну фазу.

Залежно від віку дитини виділяють малюкову форму — від 2–3 міс. до 3 років, дитячу — від 3 до 12 років та підліткову форму АД — від 12 до 18 років.

Атопічний дерматит у дітей раннього віку має наступні особливості: еритематозно-сквамозні елементи з'являються на шкірі щік, лоба, шиї, волосистої частини голови на фоні гіперемії, набряку, появи мікроевезикул з утворенням кірок та лусочок.

У подальшому висип поширюється на зовнішні ділянки верхніх та нижніх кінцівок, ліктьові та підколінні ямки, сідниці. У дітей має місце ексудація (мокра шкіра), свербіж. Порушується сон, вигодовування. З'являються сліди розчісування на шкірі, які вкриваються кірками. Можливе інфікування. Дермографізм переважно червоний або змішаний.

При дитячій формі АД (від 2 до 12 років) окрім гіперемії (еритеми), набряку шкіри характерна ліхеніфікація (потовщення та підсилення малюнка шкіри внаслідок розчісування). Типовий свербіж (пруріго) за наявності навіть мінімальних проявів АД на шкірі (папули, бляшки, ерозії, розчіси, геморагічні кірки, розчіси та рубці на долонях, пальцях, підшвах). Шкіра суха, вкрита великою кількістю лусочок. Шкірні висипки виникають переважно на шиї, кінцівках, ліктьових та підколінних ямках, тильній поверхні кисті. Можливий розвиток хейліту, набряк і лущення повік з гіперпігментацією, тріщини у кутиках рота і на губах, лущення і тріщини пучок пальців, подвійна зморшка Ден—Моргана на нижній повіці — патогномонічна ознака атопії.

Підліткова форма проявляється значною ліхеніфікацією з наявністю ліхеноїдних папул, екскоріаціями, геморагічними кірками, які розташовані періорально, періорбітально на обличчі, шиї (декольте), на розгинальних поверхнях верхніх кінцівок. Має місце значний свербіж, сліди розчісування, геморагічні кірки, сухість (ксероз) шкіри.

Згідно з японською настановою з лікування АД 2017 р., можливі екстрадермальні прояви — дерматопатична лімфаденопатія, розвиток катаракти та відшарування сітківки при важкому перебігу захворювання, психічні та неврологічні розлади, ураження гастроінтестинального тракту.

Поширеність ураження шкіри може бути незначною або дифузною з ураженням усієї поверхні шкіри. Ступінь важкості перебігу АД оцінюється в європейських країнах за шкалою SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). Площа ураження шкіри оцінюється у дітей за правилом «дев'ятки», де за одиницю прийнята площа долонної поверхні кисті. Інтенсивність симптомів (еритема, набряк/папула, екскоріація, ексудація/кірки, ліхеніфікація, сухість шкіри) оцінюється в балах від 0 до 3. Суб'єктивні симптоми (свербіж шкіри, порушення сну у дітей старше 7 років) також оцінюються

в балах. Розраховується індекс SCORAD за формулою:

$$\text{SCORAD} = A/6 + 7B/2 + C,$$

де А — сума балів поширеності ураження;

В — сума балів інтенсивності проявів симптомів АД;

С — сума балів суб'єктивних симптомів (свербіж, порушення сну).

Величина індексу SCORAD розраховується до та після лікування.

За даними японської дерматологічної асоціації виділяють наступні ступені важкості АД:

- легкий: мало виражені елементи висипки незалежно від її локалізації;
- середньої важкості: висипка з виразним запаленням, яка займає менше 10% площі поверхні тіла;
- важка: висипка із виразним запаленням, яка займає 10–30% площі поверхні тіла;
- дуже важка: висипка із значним запаленням, яка займає понад 30% площі поверхні тіла [11].

Критерії діагностики АД

Обов'язкові критерії:

- атопія в анамнезі або спадковість до атопії,
- свербіж шкірних покривів,
- симетричне розміщення висипки з локалізацією у ділянці лоба, шиї, тулуба, над суглобовими поверхнями, а також періоральній та періорбітальній зонах;
- типова морфологія локалізації шкірних висипань;
- хронічний рецидивний перебіг.

Додаткові критерії: ксероз (сухість) шкірних покривів, долонний іхтіоз, локалізація ураження шкіри на кистях, стопах, хейліт, еритродермія, тріщини за вухами, високий рівень IgE, рецидивний кон'юнктивіт, початок захворювання в дитячому віці.

Специфічна алергологічна діагностика АД: шкірні тести з атопічними алергенами (prick-тест, paten-тест), визначення специфічних IgE-антитіл до алергенів з використанням методу МАСТ або РАСТ, збір алергологічного анамнезу.

Диференційну діагностику проводять із себорейним дерматитом, контактним дерматитом, синдромом Віскота—Олдрича, псоріазом, рожевим лишаєм, іхтіозом, коростою, синдромом гіпер-IgE (Джоба), селективним дефіцитом IgA, ВІЛ/СНІДом, метаболічними порушеннями (дефіцит цинку, піридоксину, есенціальних жирних кислот, фенілкетонуриєю та ін.), системним червоним вовчаком.

Основні принципи лікування АД

Елімінаційний режим для попередження впливу тригерних факторів: усунення контакту з алергенами та неспецифічними подразниками (побутові алергени, мікрогриби, пилок рослин тощо), елімінаційна дієта, місцеве та системне лікування, додаткове та альтернативне лікування.

Грудне вигодовування протягом перших двох років життя зменшує ризик виникнення АД. Важкість перебігу АД у дитини зменшується при уникненні контакту матері-годувальниці з харчовими алергенами. За наявності у дитини кольок, блювання, гіпертонусу кишечника, затримки росту існує підозра на харчову алергію.

Елімінаційна дієта за наявності факторів гіперчутливості до певних харчових продуктів в анамнезі або в харчовому щоденнику може бути ефективним засобом терапії АД. Особливо це стосується підвищення рівня специфічних IgE на ячний білок.

Використання пробіотиків *Lactobacillus GG* (LGG) у дітей з IgE чутливістю до коров'ячого молока зменшує середній показник SCORAD порівняно з плацебо [15], знижує загальний ризик розвитку АД у дітей упродовж перших 7 років життя, що було показано в ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження [13].

Додавання пробіотиків до раціону хворих може бути корисним та сприяти зменшенню колонізації шкіри *St. aureus* та іншими патогенними мікроорганізмами.

Базова терапія АД емолієнтами

Головною метою використання емолієнтів є підтримка вологості шкіри і нормалізація основних функцій епідермального бар'єра, у т.ч. підтримка гідроліпідного балансу, зменшення трансепідермальної втрати вологи (води) і черезшкірної penetрації алергенів й інфекційних збудників. Емолієнти створюють необхідні умови для підвищення лікувального ефекту топічних засобів, особливо топічних глюкокортикостероїдів. За природою та розчинністю виділяють ліпофільні, гідрофільні та амфіфільні (змішані) емолієнти. Залежно від механізмів всі засоби, що підтримують вологу та пом'якшують шкіру, розподіляються на чотири основні класи: емолієнти, хумектанти, оклюзивні засоби і відновлювачі білка. У пацієнтів з АД використовують переважно продукти перших 3-х класів. Амфіфільні емолієнти виробляються шляхом

Таблиця

Європейська класифікація глюкокортикостероїдів за класами активності

Клас активності	Препарат
Слабкі (клас 1)	
Fluocinolone acetonide 0,0025% Hydrocortisone 0,1–1% Prednisolon	Гідрокортизон Преднізолонова мазь
Середні (клас 2)	
Alclometasone dipropionate 0,05% Betamethasone valerate 0,025% Prednicarbate Clobetasone butyrate 0,05% Desoxymethasone 0,05% Fluocinolone acetonide 0,00625% Fluocinolone (hexanoate 0,1–0,25% + pivalate 0,1–0,25%) Flurandrenolone 0,0125% Triamcinolone acetonide 0,02%, 0,05% Flumetasone pivalat	Бетновейт Дерматол Ультрафан Полькортолон Лоренден
Сильні (клас 3)	
Betamethasone dipropionate 0,025%, 0,05% Betamethasone valerate 0,1% Diflucortolone valerate 0,1% Флюоцинолон ацетоніт Fluclorolone acetonide 0,025% Flucinonide 0,025% Hydrocortisone butyrate 0,1% Methylprednisolone acepolate 0,1% Mometasone furoate 0,1% Triamcinolone acetonide 0,1%	Белодерм, Акридерм Целестодерм Синалар, Синафлан Флуцинар Локоїд Адвантан, Стерокорт Елоком Фторокорт, Триакорт
Дуже сильні (клас 4)	
Clobetasol propionate 0,05% Diflucortolone valerate 0,3% Halcinonide 0,1%	Дермовейт

змішування двох фаз — водної та жирової із додаванням емульгаторів у вигляді емульсій «вода в олії» або «олія в воді». За наявності виразної сухості шкіри, що стимулює запалення та свербіж, великих за розміром ділянок ліхеніфікації, холодного клімату доцільно застосовувати емолієнти з високим вмістом ліпідів (ліпоемульсії, ліпокреми). Локоїд Ліпокрем емульсія типу «олія в воді» містить 70% ліпідів і 30% води, має властивості і крему, і мазі. Локоїд Кремо — це суспензія типу «олія в воді», що містить 85% води і 15% ліпідів. Дозволений до застосування у дітей з 6 місяців. Для зволоження сухої шкіри використовуються емолієнти. Інтенсивну гідратацію шкіри забезпечують емолієнти/регідратанти з додаванням сечовини або саліцилової кислоти (Ексіпіал М гідролосьйон має 2% сечовини, 11% ліпідів і 86% води, Ексіпіал М ліполосьйон — 4% сечовини, 36% ліпідів, 58% води і антисептик хлоргексидин та триклозан). Препарати зменшують свербіж, забезпечують гідратацію шкірі та вміст ліпідів.

Більш високий вміст сечовини (12%), молочної кислоти (2%), вітамінів А та Е має кератолітик Уреотоп (мазь).

Заслуговує на увагу Деласкін — препарат нового класу із синтетичних танінів фенол-метаналь-сечовина поліконденсат 0,4%, порошок, крем. Має протисвербіжний ефект, підсушує шкіру, регенерує та має протимікробну дію, зменшує трансепідермальну втрату рідини, блокує медіатори запалення, зменшує IgE-залежну активність мастоцитів і виділення гістаміну.

Пом'якшують шкіру та зволожують емолієнти/гідратанти на основі термальної води, емолієнти, що містять рідкий парафін або білий вазелін [4].

Для місцевого лікування використовують топічні кортикостероїди (ТГКС), топічні інгібітори кальциневрину (ТІК), антибактеріальні засоби (АБ).

Послідовність застосування лікарських форм для зовнішньої терапії залежить від гостроти запального процесу. При гострому запаленні з мокнуттям доцільно використовувати лікарські форми у вигляді примочки, аерозолу, волого-висихаючої пов'язки. При гострому запаленні без мокнуття — примочки, креми, присипки, пасти, аерозолі. При хронічному запаленні та ліхеніфікації — мазі, креми з біологічними речовинами. Найбільшу протиза-

пальну активність мають глюкокортикостероїди (ГКС) (табл.).

Основні групи топічних стероїдів:

1. Негалогенізовані:
 – гідрокортизон (Гідрокортизон), модифікований гідрокортизон (Локоїд);
 – преднізолон (Преднізолон), модифікований преднізолон (Адвантан, Стерокорт).

2. Галогенізовані:

а) містять фтор:

– триамцинолони (Фторокорт, Полькортолон);
 – флюоцинолони (Флуцинар, Синафлан, Лоренден);

– бетаметазони (Целестодерм-В, Целестодерм-В з гараміцином, Дипрогент, Дипросалік, Тридерм);

б) не містять фтор:

– мометазона фураат (Елоком).

3. Містять антимікробні та протигрибкові засоби:

– антибіотики: Кремген (флуоцинолід+гентаміцин), Целестодерм-В з гараміцином (бетаметазон валерат+гентаміцин), Дипрогент (бетаметазон+гентаміцин), Оксикорт (окситетрацикліну гідрохлорид+гідрокортизону ацетат), Оксициклозол (окситетрацикліну гідрохлорид+преднізолон), Гіоксизон (окситетрациклін+гідрокортизон);

– протигрибкові засоби: Тридерм (клотримазол+гентаміцин), Міколон (мазіпредон+міконазол), Травокорт (ізоконазолу нітрат+дифлюокортолону валерат), Флюцинар N (флюоцинолону ацетонід+неоміцину сульфат.)

Ступінь проникнення ГКС у шкіру залежить від форми випуску: максимальна у формі мазі, менша – у формі крему, незначна – у формі лосьйону. При призначенні ГКС необхідно враховувати місцеві та системні побічні ефекти. Найбільш безпечним є мометазону фураат, метилпреднізолону фураат або ацетонату гідрокортизон-17-бутират.

Дозування топічних ГКС (ТГКС) для місцевого використання немає (для крему, мазі). Сьогодні використовується принцип «одиниці кінчика пальця» (ОКП) – finger tip unit (FTU). Кількість необхідних одиниць ОКП залежить від віку пацієнта, важкості перебігу АД. Одна доза ОКП – це така кількість мазі, яка видавлюється із труби діаметром 5 мм на дистальну долонну поверхню вказівного пальця дорослого та еквівалентна приблизно 0,5 г. Одна доза ОКП може покрити дві долоні дорослого (2% площі поверхні тіла) [11]. Наприклад, на кисть або стопу

необхідно дві ОКП. Існує думка, що терапію слід починати із сильних кортикостероїдів (3–5 днів) з наступним переходом на менш сильні.

Використовується також режим тандем-терапії – ГКС з фоновим застосуванням емолієнтів. Емолієнти у формі крему доцільно застосовувати за 15 хвилин до призначення ГКС та через такий самий проміжок часу після нанесення кортикостероїдів у вигляді мазі. Дуже сильні ГКС максимально використовуються до двох тижнів. Топічні ГКС можна використовувати з іншими засобами для зменшення сухості шкіри (інтермітуючий режим). Режим спаринг-терапії – призначення ГКС та регідрантів, що містять сечовину, з нанесенням їх на всю поверхню тіла. Кортикостероїди наносять на осередки запалення шкіри.

Пацієнти, що отримують лікування ГКС у місцевій формі, повинні бути поінформовані щодо місцевих та системних побічних ефектів, віку дітей, ефекту нанесення на обличчя (можливу атрофію шкіри обличчя), вплив на гіпофізарно-гіпоталамо-надниркову систему. Більш безпечними є негалогенізовані ГКС.

За наявності проявів АД на обличчі та шиї рекомендується крем (мазь) афлодерм (аклометазону діпропіонат), який не містить атомів фтору, має нульову біодоступність, високу ліофільність та гідратуючий ефект.

Топічні інгібітори кальциневрину

До місцевих засобів лікування АД належить використання топічних інгібіторів кальциневрину – нестероїдних препаратів Пімекролімус у формі 1% крему (Елідел) та Такролімус у формі 0,03% мазі для дітей 0–15 роки і 0,1% – старше 16 років.

Протизапальна та імуномодуюча властивість Такролімусу значно вища ніж у Пімекролімусу. Тому Такролімус призначається для лікування середнього ступеня важкості і важких форм АД у вигляді мазі 0,03%, а пімекролімус – для лікування АД легкого та середнього ступеня важкості. У шкірі Такролімус перешкоджає вивільненню медіаторів запалення з опасистих клітин, базофілів та еозинофілів, подальшому синтезу інтерлейкінів (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5) та інших протизапальних цитокінів (TNF- α , IFN-g).

Такролімус мазь наноситься 2 рази на день. Далі аплікації здійснюються 2 рази на тиждень на ті ділянки шкіри, на яких часто виникають вогнища уражень, у поєднанні з емолієнтами (проактивна терапія). Пацієнти повинні бути поінформовані щодо можливих побічних ефектів (відчуття свербіж, почервоніння). Протизапальна активність Такролімусу порівнянна

з помірною силою ТГКС, а Пімекролімусу — з активністю слабкого ТГКС.

Топічні інгібітори кальциневрину (ТІК) не викликають системної імуносупресії, використовуються як стероїдобережливі препарати і призначаються дітям при загостренні АД при перших його ознаках, а також для попередження прогресування загострення і його частоти. Вони безпечні при нанесенні на шкіру обличчя, пахові та інші ділянки. Тобто ця група препаратів може бути використана з такою самою частотою, як і ГКС, особливо для швидкого зменшення свербіжності.

Згідно з рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит» (наказ МОЗ України №670 від 04.07.2016 р.), місцеве лікування пімекролімусом показано для контролю АД з легким і середньоважким перебігом, а такролімусом — для контролю середньоважкого та важкого АД.

Застосування емолієнтів повинно передувати аплікації ТІК. Інтервал між застосуванням емолієнтів повинен становити не менше 2-х годин.

Антигістамінні засоби

Призначення цієї групи препаратів обумовлене блокадою H1-рецепторів гістаміну, який є одним з провідних факторів розвитку більшості клінічних симптомів атопічних захворювань, особливо свербіжності в нічний час, що порушує нормальний сон у дітей. Індуковане звільнення гістаміну небезпечними клітинами шкіри — не єдина причина свербіжності при АД, а антигістамінні препарати (АГП) 1-го покоління (Дімедрол, Піпольфен, Фенкарол, Перітол, Тавегіл, Феністил) блокують не більше 30% H1-рецепторів. Проникнення АГП 1-го покоління через гематоенцефалічний бар'єр спричиняє седативний ефект, що зменшує свербіжність вночі та екскоріації. Заслугове на увагу використання АГП 1-го покоління Фенкаролу і Перитолу, які мають ще й антисеротонінову активність, а використання димедролу і піпольфену повинно бути обмежено внаслідок низки побічних ефектів. Із АГП 1-го покоління тільки феністил має таку форму випуску, як гель.

До АГП 2-ї покоління неседативної дії належать Лоратадин, Цетиризин, Астемізол, їх метаболіти Фексофенадин, Дезлоратадин, Норастемізол та ізомер Левоцетиризин, які називають інколи препаратами 3-го покоління). Використання терапії АГП 3-го покоління левоцетиризину гідрохлориду має кращий терапевтичний ефект при лікуванні АД порівняно з пре-

паратами 1-го покоління. Активні метаболіти АГП 2-го покоління виступають препаратами вибору за наявності супутніх атопічних захворювань (алергічний риніт, бронхіальна астма) та інших коморбідних станів (харчова, інсектна, медикаментозна алергія, кропив'янка). Непоганий терапевтичний ефект у лікуванні свербіжності мають охолоджуючі креми (ментол, анестезин, дерматол), ірикар (має природний компонент *Cardiospermum halicacabum*).

Системні глюкокортикостероїди та цитостатичні засоби

Гормональні препарати сильної дії можуть застосовуватися коротким курсом 1–2 тижні у пацієнтів, у яких місцеві засоби не дають належного ефекту, а перебіг АД впливає на якість життя. Розвиток побічних ефектів, нетривалість ремісії, складність поступової відміни, рецидиви захворювання обмежують їх використання.

Крім кортикостероїдів для лікування рецидиву АД з важким перебігом захворювання та відсутністю ефекту від попереднього лікування використовуються Циклоспорин А коротким курсом (1–2 тижні) у мінімальних дозах (2,5 мг/кг), пероральні кортикостероїди, ультрафіолетове опромінення. Механізм дії цитостатика полягає у пригніченні кальциневрин-залежних шляхів метаболізму, зменшенні рівня прозапальних цитокінів IL-2, IFN- γ . Після закінчення курсу лікування можливі рецидиви захворювання.

Антибактеріальна терапія АД

Показана за наявності ускладнень вторинної бактеріальної інфекції з урахуванням чутливості до метициліну штамів *Staph.aureus*. Застосовуються макроліди, цефалоспорины II тощо, фузидійова кислота (Фузидерм В). За наявності грибкової інфекції використовуються сучасні антисептики та протигрибкові медикаментозні засоби.

Специфічна імунотерапія

За наявності підвищених специфічних IgE-антитіл до конкретного алергену призначається алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) стандартизованим екстрактом алергена впродовж багатьох років до повного вилікування пацієнта або досягнення стійкої ремісії.

Одним із перших досліджень, проведених в Україні та опублікованих у вітчизняній літературі, було використання адсорбованого стафілококового анатоксину в мікродозах для лікування АД, поєднаного зі стафілококовою інфекцією, що підтверджувалось підвищенням титрів стафілококового анти-альфа-токсину в сироватці крові. Препарат вводиться підшкірно в ділянку нижнього кута лопатки в дозах

0,01 мл — 0,02 мл — 0,03 мл — 0,04 мл — 0,05 мл, ін'єкції проводять через два дні на третій. Результати дослідження показали формування антитоксичного імунітету до альфа-токсину *S. aureus* та зменшення проявів АД [2,3].

Відновлення бар'єрної функції епідермісу

Функціональна нездатність шкіри хворих на АД розпочинається з втрати можливостей епідермального бар'єру, що призводить до підвищеної чутливості до факторів зовнішнього середовища (мікроорганізмів, алергенів, подразників) та обумовлює сухість шкіри внаслідок трансепідермальної втрати води та індукції Th-2-домінантної імунної відповіді. Тому використання зовнішньої терапії має протизапальний ефект, зменшує свербіж, забезпечує догляд за сухою шкірою, профілактику бактеріальної, грибової і вірусної інфекції шкіри.

Новим напрямком у лікуванні АД є використання препаратів з різними активними інгредієнтами, які мають протизапальний ефект, зменшують свербіж і сухість шкіри. Одним із таких препаратів є Acute Care Cream Atopi CONTROL, який містить menthoхурорандіол — нейроактивний агент, що блокує відчуття свербіжу, decandiol — антибактеріальний компонент, licochalcone A — протизапальний компонент, який зменшує синтез та вивільнення медіаторів запалення, омега-6 жирні кислоти, які відновлюють шкірний бар'єр та комплектують її, церамід-3 — відновлює гідроліпідний

бар'єр шкіри. Результати досліджень закордонних та вітчизняних авторів свідчать про високий терапевтичний ефект препарату, який зменшує важкість проявів АД, підвищує бар'єрну функцію шкіри, зменшує інтенсивність свербіжу та колонізацію *S. aureus*.

Опублікована нова методика зовнішнього лікування АД, заснована на біофізичному впливі на іонний потенціал епідермісу (крем Дермалекс Атопік). Створення на поверхні шкіри від'ємного електричного заряду (Negativ Electric Potential) стимулює активну регенерацію епідермісу, створює шар, який захищає шкіру від втрати вологи, ліквідує клінічні прояви АД.

При сухості шкіри з тенденцією до атопії доцільно використовувати пом'якшувальний крем Stelatoria, а при сухому дерматиті — Stelatria. При значній сухості шкіри призначається крем А-дерма Екзомега (склад — екстракт вівса Реальба, омега-6, гліцерин) — емульсія «масло в воді».

У лікуванні АД певне місце займають рослинні косметичні засоби — крем BEDAN з екстрактом звіробою (гіпертрофін), який має протизапальну дію, антиоксидантний потенціал, стимулює дозрівання кератиноцитів. Інший крем BEDAN з основним інгредієнтом Пантенол швидко викликає епітелізацію шкіри.

Позитивний вплив на перебіг АД у дітей має також клімато- та бальнеотерапія, спелеотерапія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аряев НЛ, Клименко ВА, Кожемяка АН. (2007). Атопический дерматит в практике педиатра. Киев: Ферзь:88.
2. Бережной ВВ, Мощич ПС, Марушко ЮВ. (1990). Затяжное, рецидивирующее, хроническое течение стафилококковой инфекции у детей. Киев:Здоров'я:192.
3. Бережной ВВ, Петрина НИ, Василенко ЛЗ. (1978). Роль патогенного стафилококка в возникновении нейродермита у детей. Педиатрия акушерство и гинекология. 6:15—17.
4. Калюжна ЛД, Мурзіна ЕО. (2008). Інформаційний лист МОЗ України №175 — 2008. Щоденний догляд за сухою шкірою у хворих на хронічні дерматози. Київ: Укрмедпатентінформ.
5. Короткий НГ, Тихомирова АА, Гамаюнов БН. (2007). Современные аспекты патогенеза и лечения атопического дерматита у детей. Лечащий врач. 5:56—58.
6. Кудрявцева АВ. (2017). Нарушение кожного барьера, как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при атопическом дерматите. Вестник дерматологии и венерологии.4:82—89.
7. Охотнікова ОМ, Яковлева НЮ. (2013). Алергічні захворювання дітей. В кн. Бережной ВВ. (ред.). Педиатрія. Національний підручник. Том 1. Київ: Троянда: 498—520.
8. Струкова ЕИ, Кениксфест ЮВ. (2013) Потогенетическое значение золотистого стафилококка при атопическом дерматите. Фундаментальные исследования. 7(3):680—687.
9. Флуер ФС, Кудрявцева АВ, Прохоров ВЯ. (2009). Влияние нтеротоксина Staphylococcus Aureus и Epidermidis на течение атопического дерматита у детей. Педиатрия. 87;2:43—48.
10. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC. (2008). Interventio to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema. Cochrane Detabase Syst Rev. 3. CD 3871.
11. Katayama Ichiro. (2017). Japanese guidelines for atopic dermatitis. Allergology International.66:230—247.
12. Leung DY, Harbeck R, Bina P. (1993). Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new groupe of allergens. J Clin Invest.92:1374—1380.
13. Marko Kalliomaki. (2016). Застосування пробіотиків упродовж перших 7 років життя: зниження кумулятивного ризику розвитку атопічного дерматиту в ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження. Современная педиатрия. 2 (74):42—46.
14. Novak N, Bieber T, Leung DM. (2003). Immune mechanismus leading to atopіc dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 112;6: 128—139.
15. Viljanen M, Savilahti E. (2005). Probiotics in the treatment of atopіc eczema/dermatitis syndrome in infants: a double placebo-controlled trial. Allergy. 60(4):494—500.

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70. Статья поступила в редакцию 24.12.2017 г.