

Терапія хворих на atopічний дерматит

Свирид-Дзяди́кевич О. С., Миронюк Т. М.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Свирид-Дзяди́кевич О. С., Миронюк Т. М.

Приведенный анализ существующих исследований свидетельствует о разветвленности терапевтических подходов и средств по лечению atopического дерматита. Отмечены четкие рекомендации о механизмах развития патологического процесса, которые должны обязательно учитываться при выборе лечебной стратегии. Неопределенным остается унифицированный подход к терапевтической тактике ведения таких пациентов. Это, безусловно, препятствует разработке лечебных комплексов, обладающих адекватным соотношением эффективности и безопасности.

THERAPY OF PATIENTS WITH ATOPIC DRMATITIS

Svyryd-Dziadykevych O. S., Myronyuk T. M.

An analysis of existing investigations having been carried out shows the branching of therapeutic approaches and tools for the treatment of atopical dermatitis. The clear guidance on the disease development mechanisms having been noted must necessarily be taken into account when choosing a therapeutic strategy. The unified approach to the therapeutic tactics of the management of such patients remains uncertain. This, of course, prevents development of the therapeutic systems possessing an adequate ratio of efficiency and safety.

Незважаючи на безліч запропонованих методів і засобів, терапія хворих на atopічний дерматит (АД) залишається невирішеною проблемою. Згідно інструктивно-методичним стандартам [1], метою застосовуваних лікувальних заходів визначається контроль за перебігом дерматозу, котрий включає:

- усунення або зменшення запальних змін у шкірі та свербіж;
- відновлення структури та функції шкіри;
- попередження розвитку тяжких форм патологічного процесу, які призводять до погіршення якості життя пацієнтів та інвалідизації;
- санацію супутніх морбідних станів.

Відомо [2, 3], що одним з головних медіаторів сенсibiliзації виступає гістамін, типовим клінічним проявом дії якого з боку шкіри є відчуття свербіж. Пруригогенний вплив також мають:

- серотонін;
- протеази;
- брадикінін;
- простагландини;
- лейкотрієни;
- ейкозаноїди.

Пошкодження шкіри внаслідок розчухування призводять до посиленої продукції та викиду епідермоцитами прозапальних цитокінів, що теж посилює свербіж. Екскоріації сприяють розвитку пігментації шкіри, її потовщенню, подовженню тривалості процесу регенерації.

Інтенсивний свербіж викликає не лише дискомфортний стан, а й безсоння, дратівливість, що, у свою чергу, значно погіршує якість життя пацієнтів. Тому, загально визнаним принципом терапії хворих на АД виступає призначення антигістамінних препаратів [4-6]. Однак, слід зауважити, що цей термін видається дещо застарілим, оскільки не відображає особливостей фармакодинаміки більшості нових засобів, котрі є антагоністами не лише гістаміну, а й інших медіаторів алергії. Тим не менше, основним механізмом гіпосенсибілізуючого ефекту препаратів цього класу залишається здатність конкурентно блокувати H_1 -рецептори гістаміну посткапілярних венул, суттєво не впливаючи на H_2 - і H_3 -структури [7].

Серед низки вимог, котрі висуваються до цих засобів, домінуючими вважаються:

- здатність селективної блокади H_1 -рецепторів;
- додатковий антиалергічний потенціал:
 - 1) стабілізація мембран опасистих клітин;
 - 2) пригнічення вивільнення біоактивних речовин;
 - 3) міграції та адгезії еозинофілів;
- відсутність взаємодії з іншими лікарськими препаратами та продуктами харчування;
- швидкий розвиток клінічного ефекту та тривала дія (протягом 24 годин), – котрі надають можливість їх призначення 1 раз на добу, а також:

- низька вірогідність появи тахіфілакції;
- високий ступінь безпеки (стосовно взаємодії з цитохромом P450 печінки);
- відсутність седативного впливу та топічних реакцій;
- можливість їх застосування при супутній патології.

У той же час, відповідність навіть таким прискіпливим критеріям не забезпечує досягнення виживності чи стійкої ремісії у пацієнтів з АД після проведення антигістамінної терапії [8-13].

Обов'язковим компонентом лікувального арсеналу, враховуючи здатність ендогенних токсинів сприяти генералізації патологічного процесу, вважаються дезінтоксикаційні заходи [14]:

- інфузії плазмозаміщуючих і сольових розчинів,
- проведення гемо- та ентросорбції.

Зокрема, підкреслюється [15], що призначення препарату «Ендофальк» забезпечує значне підвищення ефективності комплексної терапії хворих на АД у вигляді більш динамічного регресу клінічних проявів і зменшення частоти рецидивів.

Вельми перспективним визнається застосування у таких пацієнтів кремнієвих ентросорбентів. Вказується [16], що засіб цієї групи «Атоксил» підвищує ефективність терапії хворих на АД за рахунок виразних сорбційних, дезінтоксикаційних і протимікробних властивостей. Препарат адсорбує з травного тракту та виводить з організму токсини різноманітного походження, зокрема харчові та бактеріальні алергени, ендотоксини інфекційних агентів. Доцільність призначення іншого представника групи кремнієвих ентросорбентів – силарду П обґрунтовується його позитивним впливом на динаміку значень імунологічних, біохімічних і цитохімічних показників [17, 18].

У такому ракурсі вельми привабливим виглядає призначення хворим на АД Силіксу. Цей препарат являє собою високодисперсний пірогенний кремній-кисневий полімер. Він має вигляд білого пухнастого порошку з гідрофільною поверхнею. Частинки сорбенту мають аморфну структуру та не містять пор. При змішуванні Силіксу з водою утворюється суспензія. Питома поверхня сорбенту визначається зовнішніми розмірами. Її площа не зменшена за рахунок пор, як в активованому вугіллі. Взаємодія обмежена лише поверхнею, що значно зменшує вплив дифузних чинників. Зовнішньо розташовані гідроксильні групи відіграють головну роль у процесах адсорбції та хемосорбції. Крім того, на поверхні Силіксу знаходяться сорбовані молекули води, котрі також виконують функцію активних центрів. Підкреслюється, що Силікс не дає токсичних, канцерогенних, мута-

генних, резорбтивних та кумулятивних ефектів [19]. Біоактивність препарату, у значній мірі, визначається його здатністю швидко та міцно зв'язувати:

- воду (1 г сорбенту може акумулювати до 15-20 мл води);
- мікроорганізми, ферменти, токсини білкової природи (1 г сорбенту адсорбує до 3 млн. мікробних клітин і від 200 до 800 мг протеїнів – у залежності від способу приготування суспензії).

Спроможність Силіксу взаємодіяти з білками (протеонектична властивість) має суттєве значення в реалізації його терапевтичного ефекту. Привертає також увагу антисклеротичний і гіполіпідемічний вплив препарату, котрий суттєво переважає аналогічний вугільних сорбентів. У порівнянні з останніми, Силікс не спричиняє вітамінну недостатність, навіть при довготривалому прийомі. Експериментальні дослідження показали відсутність впливу препарату на функціональний стан нервової, серцево-судинної, сечовидільної та ендокринної систем. Силікс не викликає порушень обміну речовин, імунного статусу, не змінює морфометричні параметри слизової оболонки травного тракту та активність ферментів кишечника. В останньому сорбент не всмоктується та, відповідно, не накопичується у внутрішніх органах, навіть при довготривалому призначенні високих доз. Крім того, має слабкі місцево-подразнюючу та алергізуючу дії. Привабливим видається й дуже вузький спектр протипоказань для застосування Силіксу [20, 21]:

- виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки;
- виразковий коліт;
- запальні процеси травного тракту в стадії загострення .

Чільне місце у веденні хворих на АД посідає призначення фітотерапевтичних засобів [22-24]. Зокрема, вказується [25] на успішне застосування у таких пацієнтів Сорбізолу. Він являє собою дрібнодисперсну рослинну клітковину, домінуючою складовою якої є харчові волокна, котрі сприятливо впливають не лише на процеси травлення, але й у цілому на макроорганізм. Потрапляючи до шлунково-кишкового тракту, Сорбізол активує функціонування клітин слизової оболонки та посилює виділення необхідних ферментів, стимулює моторику травного каналу. Всмоктуючи в себе велику кількість води та розчинних у ній речовин, харчові волокна клітковини виводять різноманітні органічні шлаки, ендотоксини, радіонукліди, солі важких металів, бактерії, віруси. Тому позитивний вплив Сорбізолу на регрес елементів висипки та перебіг АД пояснюють його адсорбуючою, антитоксичною, антиалергічною властивостями.

У такому аспекті доцільним видається застосування у таких пацієнтів іншого фітопрепарату – Спіруліни. Цей засіб, виготовлений з морської мікроводорості, багатий на легкозасвоюваний білок (у 100 г міститься 60-70 г білка). Він містить 18 незамінних амінокислот, багато мікрота макроелементів:

- залізо;
- кальцій;
- мідь;
- марганець;
- цинк;
- фосфор та ін.

Спіруліна модулює мікрофлору кишечника, має жовчогінну, імуноактивовану та антиоксидантну дію, поліпшує окисно-відновні процеси, еластичність шкіри [26].

Невід'ємною складовою частиною комплексної терапії хворих на АД визнається місцеве лікування [27-32]. Базовими препаратами топічного втручання вважаються глюкокортикостероїди [33-38]. Молекулярно-фармакогенетичні дослідження дозволили сформулювати уяву про дві моделі їх дії. Згідно першої, глюкокортикостероїди, проникаючи в цитоплазму клітини та взаємодіючи з цитозольними *L*-рецепторами, переміщуються в ядро у вигляді димеру гормон-рецептору і проявляють таким чином свій геномний ефект (трансактивація). Оскільки процеси ацетилювання гістонів і стимуляції транскрипції генів протизапальних білків відбуваються не вибірково, одночасно може запускатися синтез інших протеїнів, маючих несприятливі місцеві та системні якості. Це пояснює негативний вплив більшості глюкокортикостероїдів на обмін ліпідів, вуглеводів, мінералів і продукцію колагену фібробластами [39-42]. Та, відповідно, обумовлює широкий спектр їх побічних ефектів – розвиток [43-48]:

- атрофій;
- телеангіоектазій;
- геморагічних плям;
- гіпертрихозу;
- фотосенсибілізації;
- піодермії та кандидозу, герпесу за рахунок активації сапрофітної та умовно-патогенної мікрофлори;
- гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової супресії;
- гіперглікемії;
- гіпертензії тощо .

Активність топічних кортикостероїдів опосередкована виразністю вазоконстрикторної реакції (так зв. відбілююча здатність) у здорових осіб. На цей час виділяють сім класів цих препаратів [49]:

- 1 клас – надсильні;
- 2 – дуже сильні;

- 3-6 – середньої сили;
- 7 клас – низької сили.

Але слід враховувати, що активність їх дії пов'язана з хімічною структурою активного компонента, а ефективність – ще й зі складом лікарської основи.

Адже, ліпідонасиченість останньої обумовлює до 50 % ефективності засобу, що признається [50, 51].

Розроблено алгоритм зовнішнього лікування хворих на АД із застосуванням лікарських форм відповідно гостроті та виразності запального процесу. При наявності гострозапальних ексудативних явищ рекомендується призначення Тримістину, що містить тріамцінолон ацетонід і катіонний антисептик – Мірамістин. Гелева основа цього препарату потенціює дію гормональної складової за рахунок того, що вбудовується в молекулу бета-циклодекстринів; це забезпечує високий ступінь penetрації засобу у тканини, а пропіленгліколь слугує додатковим розчинником і забезпечує виразний осмоларний ефект. Після купування гострозапального процесу, вказується на доцільність застосування крему бетаметазону на гідрофільній основі, котрий має помірну антиексудативну властивість. Пацієнтам, у яких зберігаються запальні явища та виразна сухість шкіри, рекомендується призначати Флуцар та Фокорт. Основа цих препаратів забезпечує суттєвий гідратуючий вплив і мінімальне трансдермальне всмоктування стероїдів у системний кровообіг. Оскільки зміни в структурі шкіри у хворих на АД, призводячи до потовщення рогового шару епідермісу, обмежують вплив топічних засобів на нижче розташовані шари, визнається доцільним застосування засобів, що містять кератолітичні складові – сечовину та саліцилову кислоту, котрі виступають у якості хімічних прискорювачів проникливості. Вони penetрують у свамозні вогнища ураження, розм'якшують кератин, сприяючи відшаруванню епітелію; це приводить до безпосереднього контакту діючої сполуки та сфери її впливу. Кератолітики відомі, як найбільш ефективні засоби посилення penetрації лікарських препаратів, і крім того вони мають синергізм з кортикостероїдами. Тому, на цій стадії atopічного процесу рекомендується призначення Преднікарбу та Бетасаліку [52]. Однак, навряд чи можна вважати 3-відсоткову концентрацію саліцилової кислоти в якості кератолітичної.

Одним з перспективних напрямків зовнішнього лікування хворих на АД визнається застосування нестероїдних клітинно-селективних інгібіторів, зокрема, кальциневрину (пімекролімусу та такролімусу) [53-56]. Елідел (пімекролімус) блокує транскрипцію цитокінів, котрі продукуються активованими *T*-лімфоцитами, що відіграють

домінуючу роль у патогенезі дерматозу. Проникаючи всередину цих клітин, він зв'язується з цитоплазматичним рецептором – макрофіліном-12 та інгібує синтез кальцій-залежної фосфатази (кальциневрину), котра, при дефосфорилюванні, активує нуклеарний фактор активованих T-лімфоцитів, сприяючи його транслокації в ядро. Це, у свою чергу, попереджує синтез і вивільнення *IL-2, -3, -4, -8, -10; INF γ ; TNF α* і целюлярну проліферацію у відповідь на стимуляцію мембранних рецепторів. Також пімекролімус блокує вивільнення медіаторів запалення (гістаміну, триптази, *TNF α*) з опасистих клітин [57-59]. Аналогічні механізми дії притаманні й Протопіку (такролімусу) [60-62]. Однак, у той же час, зазначається, що показанням для його призначення є АД з середньо-тяжким та тяжким перебігом, а пімекролімусу – з легким і середньо-тяжким [63]. Встановлено [64-67], що застосування інгібіторів кальциневрину сприяє значному зменшенню кількості та виразності загострень АД. Але, й вони не попереджують розвиток рецидивів захворювання.

Згідно вітчизняним і міжнародним рекомендаціям, до стандартної терапії пацієнтів з АД входить застосування зволожуючих та пом'якшуючих засобів [68,69]. Вони дають глюкокортикостероїд-зберігаючий ефект і використовуються для досягнення та підтримання контролю перебігу патоло-

ЛІТЕРАТУРА

1. *Протокол* надання медичної допомоги хворим на atopічний дерматит / Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009.- К.: Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання, 2009.
2. *Cuvillo A. Del. Comparative pharmacology of the H1 - antihistamines* / A. Del Cuvillo, J. Mullol, J. Bartra *et al* // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 16, No 1. – P. 3-12.
3. *Коган Б. Т. Сравнительная оценка эффективности АГП I и III поколений в комплексной терапии atopического дерматита* / Б. Т. Коган, Е. А. Верба // *Здоров'я України.* – 2009. – № 3. – С. 2-3.
4. *Lee D. C. H1 - antihistamines* / D. C. Lee, Y. P. Currie, B. A. Lipworth *et al* // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, No 11. – P. 1155-1157.
5. *Frossard N. Inhibition of allergen - induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine* / N. Frossard, M. Strolin-Benedetti, A. Purohit *et al* // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 10, No 3. – P. 212-223.
6. *Гірник Г. Е. Досвід застосування антигістамінних та седативних препаратів у хворих на atopічний дерматит* / Г. Е. Гірник, М. С. Волошинович, І. Г. Цідило // *Мат. наук.-практ. конф. «Резистентні до терапії хронічні дерматози, пов'язані з віком».* – К.: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2010. – С. 36-37.
7. *Болотная Л. А. Место антигистаминных препаратов в терапии зудящих дерматозов аллергического генеза* / Л.А. Болотная // *Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.* – 2010. № 2 (37). – С. 29-34.
8. *Jarg Y. Comparative efficacy of cetirizine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria* / Y. Jarg, Y. P. Tami // *J. Dermatol. Treat.* - 2007. - Vol. 18, No 1. – P. 23-24.
9. *Simons F. E. Advances in H1 – antihistamines* / F. E. Simons // *N. Eng. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, No 17. - P. 2203-2217.
10. *Викторов А. П. Побочные действия современных противогистаминных лекарственных средств* / А. П. Викторов // *Doctor.* – 2006.- № 2. - С. 22-24.
11. *Metz M. Chronic pruritus – pathogenesis, clinical aspects and treatment* / M. Metz, S. Stander // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol. 24, No 11. - P. 1249-1259.
12. *Salomon J. The role of selected neuropeptides in pathogenesis of atopіc dermatitis* / J. Salomon, E. Baran // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2008. – Vol. 22, No 2. – P. 223-228.

13. Калюжна Л. Д. Погляд на лікування алергодерматозів / Л. Д. Калюжна, О. О. Ошивалова, А. М. Бойчук та ін. // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол. - 2011. - № 4 (43). - С. 56-60.
14. Безвершенко Е. И. Современные подходы в лечении больных атопическим дерматитом / Е. И. Безвершенко // Мат. наук.-практ. конф. «Розробка молодих вчених дерматовенерологів післядипломної освіти». - К.: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2007. - С. 96.
15. Литинська Т. О. Роль та місце дезінтоксикаційних методів у комплексному лікуванні пацієнтів зі шкірними хворобами / Т. О. Литинська // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол. - 2008. - № 4 (31). - С. 18-20.
16. Кравец Е. В. Опыт дезинтоксикационной терапии в лечении хронических дерматозов / Е. В. Кравец, И. Е. Милус // Мат. наук.-практ. конф. «Дерматовенерология в проблеме семейного лікаря». - К.: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2006. - С. 41.
17. Труніна Т. І. Роль ендогенної інтоксикації в патогенезі псоріазу та комплексна дезінтоксикаційна терапія хворих: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» / Т. І. Труніна. - К., 1999. - 17 с.
18. Ляшенко І. Н. Функціональний стан імунної системи у хворих на герпетиформний дерматит Дюринга та їх лікування ентеросорбентом силлардом П і аглютеновою дістою / І. Н. Ляшенко, С. А. Бондар, М. Б. Луцюк // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. - 2003. - № 1-4 (6). - С. 111-113.
19. Ляшенко І. Н. Лікування хворих на екзему та псоріаз з приєднанням в комплекс терапевтичних засобів ентеросорбенту силларду П / І. Н. Ляшенко, С. А. Бондар, Т. І. Труніна та ін. // Вісник Вінницького держ. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. - 1999. - № 3. - С. 377-379.
20. Чуйко А. А. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / А. А. Чуйко. - К.: Наук. думка, 2003. - 416 с.
21. Ляшенко І. Н. Комплексна дезінтоксикаційно-антиоксидантна терапія хворих на еритродермію / І. Н. Ляшенко, С. К. Псюк, С. А. Бондар та ін. // Мат. наук.-практ. конф. «Дерматовенерология в проблеме семейного лікаря». - К.: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2006. - С. 46-47.
22. Корсун В. Ф. Лечение кожных болезней препаратами растительного происхождения / В. Ф. Корсун, А. Е. Ситкевич, В. В. Ефимов. - Минск: Медицина, 2005. - 199 с.
23. Улугходжаев Т. У. Эффективность немедикаментозной реабилитации детей и подростков, больных атопическим дерматитом, с применением курортных факторов и методов народной медицины / Т. У. Улугходжаев // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. - 2001. - № 1 (4). - С. 109-111.
24. Миронюк Т. М. Новітні аспекти атопічного дерматиту / Т. М. Миронюк // Мат. регіон. наук.-практ. конф. «Природничі науки і освіта у вимірах ХХІ століття». - Умань: Уманський держ. педагог. ун-т ім. Павла Тичини, 2011. - С. 42-44.
25. Миронюк Т. М. Гастроентерологічна патологія у дітей, хворих на атопічний дерматит / Т. М. Миронюк, І. Н. Ляшенко, С. А. Бондар та ін. // Дерматологія та венерологія. - 2004. - № 4 (26). - С. 62-64.
26. Патент № 16506, Україна МПК А 61Р 17/00. Спосіб комплексної коригуючої терапії хворих на псоріаз / М. Р. Анфілова, С. А. Бондар, І. Н. Ляшенко та ін.; Заявник ВНМУ ім. М. І. Пирогова. - U0101007600; заявл. 24.11.2005; опубл. 12.07.2006, Бюл. № 13.
27. Белоусова Т. А. Современная стратегия наружной терапии воспалительных дерматозов / Т. А. Белоусова, М. В. Горячкина, В. А. Филиппова // Consilium Medicum. - 2009. - № 3. - С. 41-46.
28. Cork M. J. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene - environment interactions / M. J. Cork, D. A. Robinson, Y. Vasilopoulos *et al* // J. Allergy Clin. Immunol. - 2006. - Vol. 118, No 1. - P. 3-9.
29. Folster-Holst R. Low prevalence of the intrinsic form of atopic dermatitis among adult patients / R. Folster-Holst, M. Pape, Y. Buss *et al* // Allergy. - 2006. - Vol. 61, No 8. - P. 629-632.
30. Мурзіна Э. А. Опыт применения препарата «Стерокорт» в лечении хронических дерматозов / Э. А. Мурзіна, Е. А. Бардова // Мат. регіон. наук.-практ. школи «Проблеми дерматології та ПСШ від дитячого до похилого віку». - К.: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2011. - С. 56-59.
31. Кутасевич Я. Ф. Эффективность базисной терапии при атопическом дерматите / Я. Ф. Кутасевич, И. А. Маштакова, И. А. Олейник // Мат. регіон. наук.-практ. школи «Проблеми дерматології та ПСШ від дитячого до похилого віку». - К.: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2011. - С. 50-51.
32. Serge J. A. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders / J. A. Serge // J. Clin. Invest. - 2006. - Vol. 116, No 5. - P. 1150-1158.
33. Мурзіна Е. О. Застосування вітчизняних сучасних глюкокортикоїдів в зовнішньому лікуванні хронічних алергодерматозів / Е. О. Мурзіна, К. О. Бардова, О. О. Романюк // Мат. наук.-практ. конф. «Резистентні до терапії хронічні дерматози, пов'язані з віком». - К.: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2010. - С. 64-66.

34. Akdis C. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults / C. Akdis, M. Akdis, T. Bieber *et al* // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118, No 2. – P. 152-169.
35. Eichenfield L. Evaluation of Adrenal suppression of a lipid enhanced, topical emollient cream formulation of hydrocortisone butyrate 0,1% in treating children with atopic dermatitis / L. Eichenfield, N. Charles, M. Ellis *et al* // *Pediatric Dermatology.* – 2007. – Vol. 24, No 2. – P. 81-84.
36. Проценко Т. В. Особенности наружной терапии при осложненных формах аллергических заболеваний кожи / Т. В. Проценко, О. А. Проценко // *Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.* – 2009. – № 3 (34). – С. 32-36.
37. Krakowski A. C. Topical therapy in pediatric atopic dermatitis / A. C. Krakowski, M. A. Dohil // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2008. – Vol. 27, No 3. – P. 161-167.
38. Leung D. Y. Atopic dermatitis / D. Y. Leung, T. Bieber // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361, No 2. – P. 151-160.
39. Leung D. New insights into atopic dermatitis / D. Leung // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 113, No 4. – P. 651-657.
40. Kawashima M. Usefulness of Locobase REPAIR for the treatment of dry skin found in atopic and xeroderma / M. Kawashima, A. Mizuno // *J. Skin. Res* – 2009. – Vol. 8, No 4. – P. 338-346.
41. Loden M. The clinical benefit of moisturizers / M. Loden // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2005. – Vol. 19, No 6. – P. 672-688.
42. Мурзина Э. А. Приоритеты в наружном лечении хронических алергодерматозов: препараты с внегеномным действием / Э. А. Мурзина // *Мат. регион. наук.-практ. школы «Проблемы дерматологии та ПСШ від дитячого до похилого віку».* – К.: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2011. – С.53-56.
43. Fowler J. F. Jr. Hydrocortisone butyrate 0.1% cream in the treatment of chronic dermatitis / J. F. Fowler Jr., A. F. Fransway, J. M. Jackson *et al* // *Cutis.* – 2005. – Vol. 75, No 2. – P. 125-131.
44. Takagi H. Clinical Evaluation of Efficacy of Locobase REPAIR for Treatment of Atopic Dermatitis and Asteatotic Eczema in Children / H. Takagi, M. Manabu, Y. Kazufumi *et al* // *J. Skin. Res.* – 2004. – Vol. 3, No 3. – P. 306-315.
45. Проценко Т. В. Дифференцированный подход к наружной терапии и уход за кожей больных атопическим дерматитом. / Т. В. Проценко // *Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.* – 2007. – № 2 (25). – С. 8-11.
46. Pierard Y. E. Hydrocortisone 17- butyrate (Locoid), a thirty year ongoing innovative drug / Y. E. Pierard // *Rev. Med. Liege.* – 2006. – Vol. 61, No 2. – P. 128-130.
47. Короленко В. В. Комбіноване застосування топичного стероїду та нанокосметичного препарату в дерматологічній практиці / В. В. Короленко // *Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.* – 2010. – № 1 (36). – С. 22-27.
48. Туркевич А. Ю. Флютиказона пропионат: эффективный и безопасный стероид для местного лечения дерматозов / А. Ю. Туркевич, О. О. Сизон // *Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.* – 2010. – № 1 (36). – С. 39-49.
49. Калюжная Л. Д. Следует ли считаться с системными побочными эффектами топических кортикостероидов? / Л. Д. Калюжная // *Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.* – 2010. – № 1 (36). – С. 28-32.
50. Чиждова Е. Т. Медицинские и лечебно-косметические мази / Е. Т. Чиждова, Г. В. Михайлова. – М.: ВУНМЦ, 1999. – 402 с.
51. Проценко Т. В. Дифференцированный подход к выбору средств наружной кортикостероидной терапии / Т. В. Проценко // *Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.* – 2009. – № 2 (33). – С. 31-34.
52. Маштакова И. А. Алгоритм наружной терапии алергодерматозов / И. А. Маштакова // *Мат. наук.-практ. конф. «Захворювання шкіри обличчя, волосистої частини голови та дерматози, асоційовані з ураженням слизової оболонки».* – К.: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2008. – С. 60-62.
53. Перепічка М. П. Застосування крему елідел у комплексному лікуванні хворих на атопічний дерматит / М. П. Перепічка, А. В. Приймак // *Мат. наук.-практ. конф. «Сучасний менеджмент в дерматовенерології: діагностичні, лікувальні та організаційно-правові аспекти».* – К.: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2007. – С. 89-90.
54. O'Regan Y. M. The role of filaggrin loss-of-function mutations in atopic dermatitis / Y. M. O'Regan, A. D. Irvine // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 8, No 5. – P. 406-410.
55. Jensen J. M. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis / J. M. Jensen, S. Pleiffer, M. Witt *et al* // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 123, No 5. – P. 1124-1133.
56. Sheng-Li Chen. Two topical calcinevrin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: A metaanalysis of randomized clinical trials / Chen Sheng-Li // *J. Dermatol. Treat.* – 2010. – Vol. 21, No 2. – P. 144-156.
57. Федотов В. П. Применение негормональных ингибиторов цитокинов (Элидел) при лечении атопического дерматита / В. П. Федотов, А. М. Шпак, Е. С. Солонская-Титаренко // *Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.* – 2005. – № 1-2 (8). – С. 215-217.

58. *Stuetz A.* Pimecrolimus (Elidel, SDZ, ASM 981) – preclinical pharmacologic profile and skin selectivity / A. Stuetz, M. Yrassberg, J. Y. Meingassner // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2001. – Vol. 20, No 4. – P. 233-241.
59. *Kalthoff F.* Pimecrolimus and tacrolimus differ in their inhibition of lymphocyte activation during the sensitization phase of contact hypersensitivity / F. Kalthoff, J. Y. Meingassner, J. Chung *et al* // *J. Dermatol. Sci.* – 2006. – Vol. 43, No 2. – P. 117-120
60. *Fleischer A.B. Jr.* VS Canada tacrolimus ointment study group. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream in adult patients with moderate to very severe atopic dermatitis / A. B. Fleischer Jr., W. Abramovits, D. Breneman *et al* // *J. Dermatol. Treat.* – 2007. – Vol. 18, No 3. – P. 151-157.
61. *Reitamo S.* Treatment with twice-weekly tacrolimus ointment in patients with moderate to severe atopic dermatitis: results from two randomized, multicentre, comparative studies / S. Reitamo // *J. Dermatol. Treat.* – 2010. – Vol. 21, No 1. – P. 34-44.
62. *Очеленко С. А.* Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина (Такролимуса) при atopическом дерматите и других заболеваниях кожи / С. А. Очеленко, К. Н. Монахов // *Росс. аллергол. журнал.* – 2011. – № 2. – С. 89-95.
63. *Reitamos.* A multicentre, randomized, double-blind controlled study of long-term treatment with 0,1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis / S. Reitamo, J. P. Ortonne, S. Sand *et al* // *Brit. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 152, No 3. – P. 1282-1289.
64. *Емельянов А. В.* Глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина для местного применения в современной стратегии лечения atopического дерматита / А. В. Емельянов // *Вопр. совр. педиатр.* – 2006. – № 4. – С. 87-91.
65. *Jung T.* Atopic dermatitis: therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights / T. Jung, Y. Stingl // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122, No 6. – P. 1074-1081.
66. *Oyoshi M. K.* Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis / M. K. Oyoshi, R. He, L. Kumar *et al* // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64, No 2. – P. 265-275.
67. *Андрашко Ю. В.* Клінічний досвід використання препарату «Протопік» у лікуванні хворих на atopічний дерматит / Ю. В. Андрашко, І. Г. Цідило, Т. І. Чечерська // *Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.* – 2010. – № 4 (39). – С. 21-26.
68. *Simion F. A.* Ability of moisturizers to reduce dry skin and irritation and to prevent their return / F. A. Simion, E. S. Abrutyn, Z. D. Draelos // *J. Cosmet. Sci.* – 2005. – Vol. 56, No 6. – P. 427 – 444.
69. *Калюжная Л. Д.* Современная концепция повседневной терапии atopического дерматита / Л. Д. Калюжная // *Укр. журнал дерматолог., венерол., косметол.* – 2006. – № 3. – С. 56-60.
70. *Lucky A. W.* Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopical dermatitis in children / A. W. Lucky, A. D. Leach, P. Laskaczewski *et al* // *Pediatr. Dermatol.* – 2007. – Vol. 24. – No 4. – P. 321-324
71. *Эрнандес Е. Н.* Липидный барьер кожи и косметические средства / Е. Н. Эрнандес, А. М. Марголина, А. Н. Петрухина // *Косметика и медицина.* – 2005. – № 6. – С. 35-38.
72. *Хлебникова А. Н.* Увлажняющие средства в терапии хронических дерматозов / А. Н. Хлебникова // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2010. – № 4. – С. 32-38.
73. *Монахов К. Н.* Применение увлажняющих средств при нарушении кожного барьера / К. Н. Монахов, С. А. Очеленко // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2009. – № 1. – С. 74-79.
74. *Колева Н. Н.* Поэтапность наружного лечения atopического дерматита / Н. Н. Колева, А. Д. Дюдюн // *Мат. наук.-практ. конф. «Захворювання шкіри обличчя, волосистої частини голови та дерматози, асоційовані з ураженням слизової оболонки».* – К.: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2008. – С. 41-42.
75. *Короткий Н. Т.* Крем Локобейз Ринеа в наружной терапии atopического дерматита у детей / Н. Т. Короткий, А. А. Тихомиров, Б. Н. Тамаюков // *Вопр. практ. педиатр.* – 2009. – № 4. – С. 77-81.
76. *Болотная Л. А.* Базовая наружная терапия и уход за кожей больных atopическим дерматитом / Л. А. Болотная // *Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.* – 2011. – № 2 (41). – С. 52-55.