

Рационализаторские предложения и новые возможности в практике врача-дерматолога

По итогам 10-й юбилейной конференции «Киевские дерматологические дни», 1-2 октября 2015 г.

Данная статья – продолжение серии публикаций наиболее интересных выступлений, прозвучавших в рамках Киевских дерматологических дней и представляющих практическую ценность как для профильных экспертов, так и для специалистов первичного звена.



онколог Богдан Викторович Литвиненко («Евродерм», г. Киев).

Подробно и всесторонне проанализировал различные аспекты актинического кератоза (АК) и проследил путь трансформации фотоповреждения в рак кожи (РК) дерматолог-

Необходимость совершать длительные переходы в Гималаях в зимний сезон вынуждает жителей региона пользоваться своеобразным согревающим устройством кангри – горшком с раскаленными углями, помещенным в специальную корзину, располагающуюся под одеждой. В месте контакта устройства кангри с кожей сохраняется гипертермия и часто возникают очаги ПКРК, получившего одноименное название.

Яркими доказательствами повреждающего и провоцирующего старение воздействия УФ-излучения являются исследования состояния кожи у близнецов, проживающих в регионах, существенно отличающихся по уровню инсоляции, а также известная фотография английского водителя грузовика с заметными изменениями на стороне лица, более подверженной влиянию солнечного света (рис. 1).

Примечательно, что, действуя различными путями (УФ В – за счет прямого повреждения ДНК клеток и иммуносупрессии, к которым чувствительны преимущественно кератиноциты и фибробласты; УФ А – посредством такого непрямого эффекта, как стимуляция окислительных процессов и апоптоза), УФ-излучение приводит к общему знаменателю – провоцирует фотоканцерогенез. Кроме того, оно индуцирует повреждение клеток Лангерганса, угнетая презентацию антигена.

Клинически АК проявляется возвышающимися шероховатыми папулами с шелушением, бляшками и узлами телесного, розового и красно-коричневого цвета диаметром 1-2 см (визуально определяемые границы очага не отражают степень морфологических изменений). АК возникает на поврежденной УФ коже и в течение 10 лет трансформируется в ПКРК в среднем у каждого 5-го больного. Выделяют эритематозную, пигментную, гипертрофическую, лихеноидную, бородавчатую и атрофическую формы АК. Впрочем, он редко представлен одним элементом и находится в пределах единого поля канцеризации.

АК, рассматривающийся как cancer in situ, имеет сходный с ПКРК генетический

фон, морфологические характеристики и часто находится с ним в прямом соприкосновении. Стадийность процесса описывают следующим образом: УФ-повреждение кожи → АК → ПКРК → инвазивный ПКРК.

Признаки возможного перехода АК в ПКРК перечислены в мнемоническом правиле ПИРАНЬЯ, предложенном украинскими дерматологами:

- П – покраснение (эритема);
- И – инфильтрация (уплотнение);
- Р – размер более 1 см;
- А – агрессивный рост;
- Н – непроизвольное кровотечение;
- Я – язва.

Дифференциальную диагностику не пигментной и пигментной форм АК упрощают специфические дерматоскопические критерии – т. н. клубничные паттерн и коричневая псевдосеть соответственно.

В опубликованном в 2015 г. европейском протоколе по АК предложена клинико-патологическая корреляция АК: при I стадии в эпидермисе отмечаются единичные атипичные кератиноциты, клинически определяется эритематозная макула; II стадия характеризуется наличием атипичных кератиноцитов, занимающих приблизительно половину толщины эпидермиса, и красно-коричневой бляшки с шелушением; на III стадии имеют место атипичия всего эпидермиса, наличие красно-коричневой бляшки с уплотнением, гиперкератоз.

Терапия АК направлена на активную профилактику ПКРК и развития метастазов, очистку видимых поражений и уменьшение риска возникновения новых,

устранение субклинических очагов с минимальной клеточной атипичией, улучшение эстетики; а также предусматривает индивидуальный подход.

В настоящее время доступны стратегии, влияющие непосредственно на очаг поражения (криотерапия, кюретаж и криодеструкция, хирургическое удаление, терапия CO₂-лазером, комбинация 5-фторурацила (5-ФУ) и салициловой кислоты) и воздействующие на поле канцеризации (имиквимод, 5-ФУ, химический пилинг, фотодинамическая терапия, диклофенак). При выборе метода лечения в первую очередь следует учитывать распространенность процесса. В соответствии с упомянутым протоколом 2015 г. выделяют 4 группы больных: под единственным очагом АК подразумевают 1-5 видимых или пальпируемых очагов АК в одной анатомической области; под множественными поражениями – ≥6; полем канцеризации считают ≥6 очагов в сочетании с признаками хронического УФ-повреждения и гиперкератоза в окружающих тканях (рис. 2); отдельно рассматриваются пациенты с иммуносупрессией. Алгоритм терапии, предложенный в рекомендациях S3 (2015), представлен в таблице 1.

Местная терапия имиквимодом в форме 5% крема (Алдара) удобна и может выполняться пациентом самостоятельно; обеспечивает высокий уровень очищения очагов (примерно в 85% случаев) и полного ответа (варьирует от 45 до 80% в различных работах). Более того, улучшение подтверждается гистологически и сохраняется более длительно в сравнении с таковым на фоне приема 5-ФУ и выполнения криодеструкции. Доказано, что имиквимод стимулирует как врожденный, так и приобретенный иммунитет.

Базальноклеточный (БКРК) и плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) часто объединяют термином «немеланомный рак кожи» (НМРК). В последние годы в качестве начальной стадии НМРК эксперты рассматривают АК, высказываются мнения о необходимости классифицировать его как cancer in situ. НМРК – наиболее распространенная онкопатология среди представителей европеоидной расы. Ее излюбленная возрастная категория – 50+, локализация – область лица и шея, постоянно подвергающиеся влиянию ультрафиолетового (УФ) излучения.

В исследовании EPIDERM, выполненном специалистами известной клиники Charite (г. Берлин) на основании сведений о зарегистрированных страховых компаниями случаях НМРК, было установлено, что даже в славящейся точностью и педантизмом Германии реальная распространенность патологии превышает официально зарегистрированную на 30%. В Украине большинство таких случаев даже не вносятся в канцер-реестр. Факторы риска НМРК на сегодня хорошо известны: генетическая предрасположенность, УФ-излучение, вирус папилломы человека (ВПЧ), иммуносупрессия, использование искусственных источников света, ионизирующая радиация, профессиональные влияния, этническая принадлежность, курение. Любопытный пример этнической предрасположенности – т. н. Kangri cancer у населения провинции Кашмир, расположенной в северной части Индии.

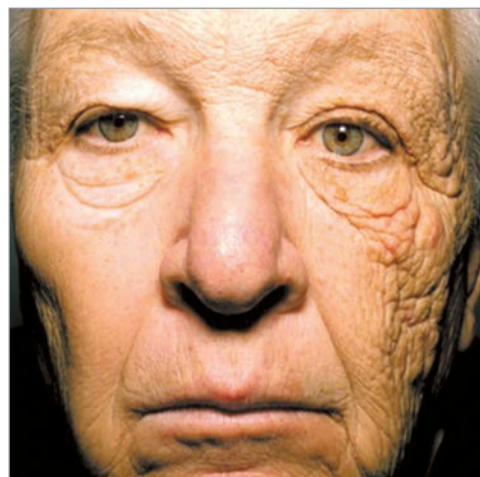


Рис. 1. Изменения правой стороны лица вследствие интенсивного воздействия солнечного излучения

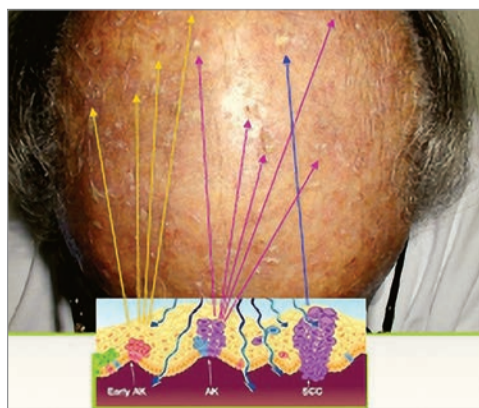


Рис. 2. Концепция поля канцеризации, которая лежит в основе протоколов лечения АК, разработанных European Dermatology Forum

Таблица 1. Алгоритм терапии актинического кератоза, предложенный в рекомендациях S3 (Werner R.N. et al., 2015)

Сила рекомендаций	Единичный очаг АК	Множественные очаги АК. Поле канцеризации	Пациенты с иммуносупрессией и АК
Сильная	Криотерапия	3,75% имиквимод MAL-PDT/ALA-PDT* 0,5% 5-ФУ Ингенола мевбутат	
Слабая	Кюретаж 0,5% 5-ФУ/5% 5-ФУ 0,5% 5-ФУ + 10% салициловая кислота 3,75% имиквимод 5% имиквимод Ингенола мевбутат MAL-PDT/ALA-PDT*	Криотерапия 3% диклофенак в 2,5% геле гиалуроновой кислоты 5% 5-ФУ 0,5% 5-ФУ + 10% салициловая кислота 5% имиквимод 2,5% имиквимод CO ₂ -лазер эрбиевый лазер (Er: YAG-лазер)	Криотерапия Кюретаж 5% 5-ФУ 5% имиквимод MAL-PDT/ALA-PDT*
Не рекомендуется	3% диклофенак в 2,5% геле гиалуроновой кислоты 2,5% имиквимод CO ₂ -лазер эрбиевый лазер (Er: YAG-лазер)	Кюретаж	3% диклофенак в 2,5% геле гиалуроновой кислоты 0,5% 5-ФУ 0,5% 5-ФУ + 10% салициловая кислота 2,5%/3,75% имиквимод Ингенола мевбутат

* Фотодинамическая терапия с метиламинолевулиновой кислотой / Фотодинамическая терапия с аминолевулиновой кислотой

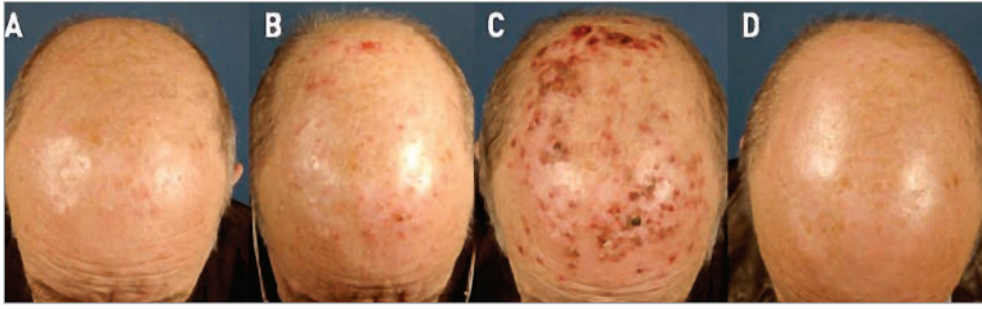


Рис. 3. Динамика изменений кожи на фоне лечения АК 5% имиквимодом (препарат Алдара):
 неделя 1: визуально определяется несколько очагов АК (А);
 неделя 2: проявляются изначально не обнаруживающиеся поражения (В);
 неделя 4: значительная часть изначально не обнаруживающихся поражений проявляется в сочетании с эритемой (С);
 неделя 8: все очаги АК (обнаруживающиеся исходно и проявившиеся позже) излечены (D)

Б.В. Литвиненко поделился опытом успешного использования имиквимода (Алдара, Meda) у 52-летней пациентки с АК спинки носа. Терапия в режиме 3 дня в неделю (понедельник – среда – пятница) курсом 6 нед обеспечила замечательный результат. Зафиксировано явное улучшение при отсутствии интенсивных проявлений эритемы, типичных для 5-дневной схемы назначения имиквимода.

В завершение Б.В. Литвиненко представил вниманию аудитории клинический случай, презентованный Ульрихом Хенггом. Он подтверждает эффективность терапии АК с помощью 5% имиквимода и его влияние на видимые и изначально не определяющиеся элементы поражения. Динамика изменений представлена на рисунке 3.

«Невозможно предсказать, какой из очагов АК прогрессирует в ПКРК. Следовательно, все они должны подвергаться лечению», – резюмировал докладчик.



Петр Викторович Логунов (Онкологический центр, г. Донецк) представил вниманию аудитории сложный клинический случай множественного БКРК, сопроводив выступление показательными фотоиллюстрациями. В ведении пациентки он участвовал как научный консультант.

Большая Т., 70 лет, обратилась с жалобами на множественные новообразования на коже туловища. Анамнез: поражения возникли около 3 лет назад, их появление пациентка связывает с лучевой терапией по поводу основного заболевания (метахронный рак): в 1977 г. выполнено комбинированное лечение рака правой грудной железы, стадия 3b (мастэктомия и предоперационная лучевая терапия с суммарной курсовой дозой 50 Гр); в 2013 г. – рака левой грудной железы T₁N₁M₀ (квадрантэктомия и предоперационная лучевая терапия с суммарной курсовой дозой 50 Гр). Применение топических кортикостероидов (ТКС), неоднократно назначаемых дерматологом, не оказало положительного результата.

Объективно: шелушащиеся бляшки с папулезными микронодулярными структурами по периферии на груди, в области культи правой грудной железы – воспалительные явления, серозные корки, отмечались множественные очаги поражения на спине (один из них – с изъязвлением). На основании результатов дерматоскопии и патогистологического исследования был установлен диагноз **солитно-аденоидного БКРК с изъязвлением**.

Тактика лечения: в марте был назначен имиквимод в форме 5% крема (Алдара, Meda) 1 р/сут 5 дней в неделю курсом 6 нед, а также запланирована эксцизия очага БКРК правой лопаточной области. Как отметил выступающий, через 6 нед использования количество и площадь очагов поражения существенно уменьшились, с целью стабилизации процесса было принято решение продлить терапию имиквимодом на аналогичный период. В августе произведено хирургическое вмешательство, при осмотре в сентябре не обнаружено каких-либо поражений кожи, за исключением остатков крупной базалиомы. «**Результат применения 5% имиквимода (Алдара) в комбинированной терапии пациентки с множественными очагами БКРК можно оценить как впечатляющий**», – прокомментировал П.В. Логунов.



Заведующий отделом инфекций, передающихся половым путем, ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Глеб Михайлович Бондаренко описал еще одну точку приложения имиквимода, лежащую вне сферы дерматоонкологии, и предложил прием указанного препарата в качестве действенного способа оптимизации местного лечения остроконечных кондилом.

Появление наружных генитальных кондилом (НГК) связано с ВПЧ, передающимся преимущественно при половых контактах, и наблюдается в среднем у 1% сексуально активного населения в возрасте 15-49 лет. Максимальные уровни распространенности ВПЧ зарегистрированы в Великобритании (6-33%) и Дании, несколько ниже – в странах Западной (8-10%) и Южной Европы (3-5%), в Украине соответствующий статистический учет не ведется.

Следует отметить, что периодически за НГК ошибочно принимают ворсинчатые папулы венечной борозды, головки и уздечки полового члена (т. н. жемчужные), а также гипертрофированные сальные железы полового члена (гранулы Форда), являющиеся вариантом нормы и не требующие лечения. Дифференцировать НГК следует с красным плоским лишаем, контактно-аллергическим дерматитом, лимфангиомой, проявлениями вторичного сифилиса, карциномой, болезнью Боуэна.

Выделяют 3 варианта иммунного ответа на ВПЧ: прогрессирование кондилом, регресс поражений (спонтанное исчезновение в 10-30% случаев в течение 3 мес) и пожизненное персистирование инфекции после исчезновения кондилом. Согласно Европейскому руководству по лечению НГК, терапевтические стратегии подразделяют на проводимые

Европейское руководство по лечению инфекций, передающихся половым путем (утверждено европейским отделом Международной гильдии специалистов по инфекциям, передающимся половым путем, – IUSTI)

ЕСНРV (Европейский курс по ВПЧ-ассоциированной патологии)

American Medical Association Consensus Conference (Согласительная конференция Американской медицинской ассоциации)

Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines-2002 (Руководство по лечению инфекций, передающихся половым путем, Центра контроля и профилактики заболеваний – CDC)

Рис. 4. Согласно документам, в которых в качестве средства первой линии для лечения НГК указан 5% имиквимод

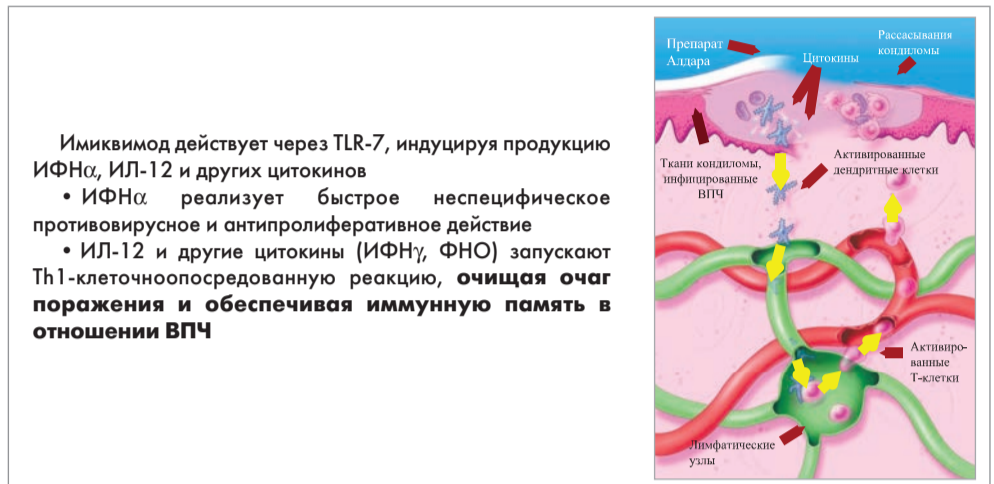


Рис. 5. Механизм действия имиквимода

Таблица 2. Частота рецидивов на фоне применения препарата Алдара и других вариантов терапии

Лечение	Частота рецидивов через 3 мес (%)
5% имиквимод в форме крема	9-14
Криотерапия	21-37,5
Электрохирургия/прижигание	25-33
СО ₂ -лазер	60-77 (до 9 мес)
Подofilлотоксин (0,15% мазь или 0,5% раствор)	10-60
Хирургическое удаление	13-18
Трихлоруксусная кислота	Данные отсутствуют

пациентом (использование 5% имиквимода, 0,15% крема или 0,5% раствора подофиллотоксина) и осуществляющиеся врачом (электрокоагуляция, лазерная терапия, хирургическое вмешательство, криотерапия, применение трихлоруксусной кислоты). **В ряде международных согласительных документов в качестве терапии НГК первой линии рекомендован 5% имиквимод (рис. 4).**

Имиквимод (Алдара, Meda) стимулирует активность иммунной системы (способствует ликвидации поражений), индуцирует иммунную память (обеспечивает снижение частоты рецидивов), снижает вирусную нагрузку онкогенными штаммами ВПЧ – 6 и 11 (рис. 5).

В противовес методикам, предполагающим обязательное участие врача и ассоциирующимся с болью, плохим заживлением ран, риском рубцевания и рецидивов (и к тому же представляющим опасность для специалистов в силу возможного инфицирования вирусными частицами, содержащимися в парах), местная терапия 5% имиквимодом эффективно и безопасно индуцирует локальный иммунный ответ, создавая условия для элиминации вируса. Местное применение 5% имиквимода ассоциируется с наименьшей частотой рецидивов – всего 9-14% (для сравнения: криотерапия – 21-38%, электрокоагуляция – 25-33%, прием подофиллотоксина – 10-60%, использование СО₂-лазера – 60-77%), что представлено в таблице 2. Если у пациента выявляется всего 2-3 патологических

очага, успеха можно достичь различными терапевтическими методами, но при обнаружении множественных поражений местная терапия имиквимодом – едва ли не единственная альтернатива.

Режим применения препарата прост и удобен: 3 р/нед (понедельник – среда – пятница или вторник – четверг – суббота), утром его смывают с кожи теплой водой с мылом. Рекомендуемая длительность использования – до полного исчезновения поражений (6-8 нед, максимум – 16 нед). В большинстве случаев имиквимод хорошо переносится. Локальная эритема, возникающая в области нанесения, не является аллергической реакцией; это ожидаемый признак, указывающий на активацию иммунного ответа и место персистенции ВПЧ. Ее появление не требует лечения, особенно использования ТКС; достаточно промыть зону поражения теплой водой с мылом и нанести увлажняющий крем.

В заключение докладчик подчеркнул: «Имиквимод (Алдара, Meda) – первый местный иммуномодулятор для самостоятельного применения пациентами при НГК, доказавший свою эффективность (в том числе в отдаленной перспективе) и хорошую переносимость. Как свидетельствует мой практический опыт, ликвидация НГК достигается уже через 4-5 нед терапии».

Продолжение на стр. 60.

Рационализаторские предложения и новые возможности в практике врача-дерматолога

По итогам 10-й юбилейной конференции «Киевские дерматологические дни», 1-2 октября 2015 г.

Продолжение. Начало на стр. 58.



Главный врач Одесской областной детской кожно-венерологической больницы, кандидат медицинских наук Олег Иванович Ниточко детально проинструктировал коллег касательно особенностей дифференциальной диагностики атопического дерматита (АД) у детей и определил ключевые векторы в его лечении.

При установлении диагноза АД нужно руководствоваться критериями диагностики и учитывать возрастные особенности клинических проявлений заболевания.

У детей грудного возраста поражения локализируются на лице, туловище, разгибательных поверхностях конечностей и никогда — под подгузником и в области носогубного треугольника; у пациентов старше 1 года чаще вовлекаются в процесс сгибательные поверхности, запястья, стопы, лицо, туловище. При осмотре темнокожих больных необходимо учитывать специфику клинических проявлений — АД реализуется в виде фолликулярных папул и участков гипопигментации.

Перечень заболеваний, с которыми дифференцируют АД, достаточно обширен и включает:

- **себорейный дерматит** (не сопровождается зудом, чаще развивается в первые 4 нед жизни, не характерен для детей старше 2 лет; очаги имеют четкие границы и, как правило, локализируются в интратригониальных зонах и т. п.; ассоциирован с грибами рода *Malassezia* и может протекать на фоне АД);
- **псориаз** (не сопровождается выраженным зудом, бляшки четко ограниченные, могут располагаться в области подгузника, сочетаются с поражением ногтей; наблюдаются отягощенный семейный анамнез и коморбидность с АД);
- **контактный дерматит** (чаще поражает области, контактирующие со слюной (подбородок, щеки), одеждой (разгибательная поверхность конечностей) и подгузниками; зуд минимальный или отсутствует, как и явления мокнущия);
- **аллергический контактный дерматит** (фиксируются асимметрия и вариабельность высыпаний, аллергия на металлы (например, на никель), средства ухода (влажные салфетки и т. п.), антисептики и даже ТКС);
- **кандидоз** (ассоциирован с лишним весом, приемом ТКС, контактным дерматитом, в процесс вовлекаются кожные складки, паховая область);

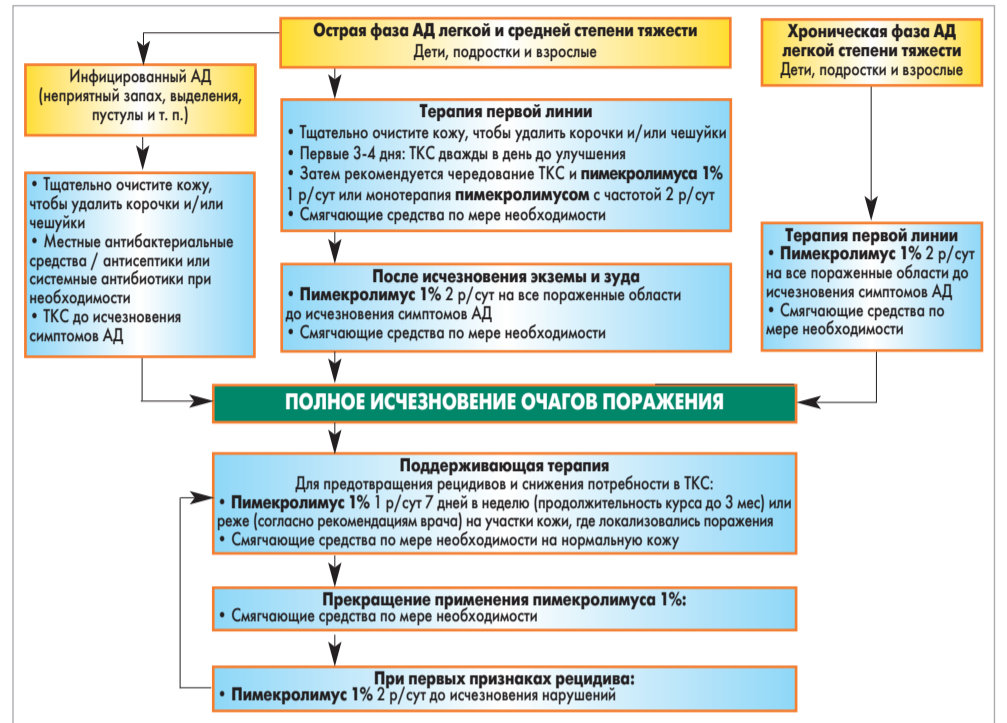


Рис. 6. Алгоритм лечения АД легкой и средней степени тяжести, представленный в Европейском консенсусе

- **чесотку** (поражаются ладони, подошвы, лицо, волосистая часть головы; нет сухости кожи; наблюдаются чесоточные ходы, а в соскобах обнаруживаются клещи);
- **волосистой кератоз** (типичны генетическая детерминированность, манифестация в возрасте старше 1 года, поражаются разгибательные поверхности конечностей, щеки, ягодичная область; отмечается фолликулярный кератоз с эритемой и незначительным зудом; является дополнительным критерием диагностики АД);
- **ихтиоз** (для него характерны ксероз, шелушение в возрасте 2-6 мес, чешуйки мозаической формы, связь с мутацией гена филаггрина, гиперлинеарность ладоней и подошв рассматривается как дополнительный критерий АД);
- **белый лишай** (бледные гипопигментные пятна с бессимптомным течением);
- **дефицит цинка;**
- **пищевую аллергию;**
- **вирусные экзантемы;**
- **токсидермии;**
- **кожную T-клеточную лимфому;**
- **энтеропатический акродерматит;**
- **дерматофитию** и проч.

Терапия АД направлена на устранение симптоматики, восстановление эпидермального барьера, удлинение периода ремиссии и сокращение числа рецидивов, улучшение качества жизни больного; предполагает элиминацию триггеров, уход за кожей, местную и системную фармакотерапию. По мнению профессора Т. Luger, «необходимо лечить АД с максимально возможной эффективностью с самого начала заболевания».

Наружно используются ТКС и ингибиторы кальциневрина, ввиду длительности лечения при выборе препарата следует учитывать высокий профиль безопасности.

Алгоритм лечения АД легкой и средней степени тяжести предложен в Европейском консенсусе (рис. 6).

Пимекролимус в форме 1% крема (Элидел) рекомендован к применению с первого дня лечения в сочетании с ТКС или в качестве монотерапии для длительного контроля АД (Luger T. et al., 2013).

Наличие пимекролимуса в форме 1% крема (Элидел) позволяет длительно

применять препарат при поражении нежных и чувствительных участков тела (веки, лицо, шея, грудь, паховая область), что повышает приверженность пациентов к терапии.

Включение в схемы назначений пимекролимуса в виде 1% крема (Элидел) способствует восстановлению эпидермиса после агрессивной терапии ТКС, изменяет иммунный ответ на триггеры (предупреждает воспаление), позволяет снизить стероидную нагрузку и избежать синдрома отмены, улучшает функциональную способность кератиноцитов угнетать рост *Staphylococcus aureus*, уменьшает риск присоединения вторичной инфекции. В соответствии с согласительными документами ряда европейских стран, включая немецкое руководство, пимекролимус в форме 1% крема (Элидел) является препаратом выбора для лечения АД с поражением чувствительных участков кожи (Werfel T. et al., 2009; Ring J. et al., 2012).

Исследование РЕТІТЕ, продолжавшееся в течение 5 лет, показало существенное снижение потребности в стероидах на фоне использования пимекролимуса: средняя длительность применения стероидов 178 vs 7 дней соответственно.

«На совете экспертов — представителей Украины и стран СНГ, проведенном в мае 2015 г., был сформулирован консенсус по ведению АД, базирующийся на тезисах международных руководств, что подтверждает необходимость идти в ногу со временем и в ежедневной практике», — прокомментировал О.И. Ниточко.

Взгляд на подходы к лечению сквозь призму современных достижений, оперативное реагирование на смену привычных парадигм, расширение терапевтического арсенала перспективными лекарственными средствами — не только признаки профессионализма и высокой квалификации дерматолога, но и дополнительный шанс для пациентов на адекватное качество жизни, устранение наболевших проблем, а в случае онкологических заболеваний — и на сохранение жизни.

Подготовила **Ольга Радучич**

5 ПРИЧИН ВЫБРАТЬ ПИМЕКРОЛИМУС 1% КРЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АД:

1. **Рекомендован для терапии с первого дня вместе с ТКС или самостоятельно для длительного контроля АД** 12, 13
2. **Изменяет иммунный ответ на триггеры, увеличивая период между рецидивами** 3, 6, 10
3. **Сохраняет местный иммунитет кожи** 9, 10, 11
4. **Восстанавливает состояние эпидермиса после терапии ТКС** 5, 8
5. **Препарат выбора для лечения чувствительных участков кожи (Европейское и Немецкое руководства)** 1, 2



Состав: действующее вещество: пимекролимус; 1 г крема содержит 10 мг пимекролимуса; **Форма выпуска:** Крем для наружного применения. **Клинические характеристики.** Показания. Лечение пациентов в возрасте от двух лет, с легкой и средней атопическим дерматитом, если лечение кортикостероидами нежелательно либо невозможно, что может быть при непереносимости местных кортикостероидов; недостаточном эффекте от местных кортикостероидов; потребности и использовании на лице и шее, где длительный период применения кортикостероидов может быть не целесообразным. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к пимекролимусу или другим компонентам препарата. **Побочное действие.** Раздражение: ощущение жжения в месте нанесения крема, реакция в месте нанесения (раздражение, сыпь/папулы, эритема), кожная инфекция (фолликулит). **Условия отпуска.** По рецепту. Полная информация о препарате содержится в инструкции для медицинского применения. P.C.UA/7137/01/01 от 28.12.2012

REFERENCES:
1. Werfel T et al. *Guidelines for the treatment of atopic dermatitis*. J Dtsch Dermatol Ges. 2009; 7 (suppl 1): S1-S48.
2. Ring J et al. *Guidelines for treatment of atopic eczema*. JEADV 2012; 28: 1047-1050.
3. Gellinek H et al. *Br J Dermatol* 2008; 159(5): 1051-1059.
4. Werfel T et al. *Practitioner* 2009; 11(1): 41.
5. Mowbray J et al. *Br J Dermatol* 2007; 157(1): 95-99.
6. Gellinek H et al. *JEADV* 2008; 23(11): 1519-1525.
7. Meunier S et al. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4): 615-625.
8. Reif Jansen JM et al. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 124 (5 Suppl 2): S119-S121.
9. Jansen JM et al. *Allergy* 2011; 66(10): 1441-1449.
10. Kondo H et al. *Br J Dermatol* 1999; 201(7): 719-720.
11. Pappas HG et al. *Br J Dermatol* 2001; 145: 247-251.
12. Luger T et al. *Wochenblatt für Dermatologie und Venerologie*, Wien, 2007, 11, 8.
13. Expert Consensus Report. *SU* 2015; 15-18: 20-21.
14. Luger T et al. *Br J Dermatol* 2013; 210(6): 750-60.

МЕДА Фармацевтична Світова Група
Підприємств в Україні
01054, г. Київ, вул. О. Гончара, 57-Б, 9т. ф.
тел.: (044) 482 15 51
www.meda.ua

