

Место антигистаминных препаратов в терапии зуда кожи детей

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-4-16>

статья поступила 08.09.2021



С.С. Масальский^{1,3}, Ю.С. Смолкин^{1,2,3}

¹ Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, г. Москва, Россия;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»»

Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, Россия;

³ Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва, Россия

Зуд — частая жалоба на приеме врача любой специальности. Четверть пациентов предъявляют жалобы на зуд разной этиологии. В реальной практике блокаторы H1-гистаминовых рецепторов назначаются при зуде в первую очередь. В статье рассматривается комплекс заболеваний, сопровождающийся зудом кожи.

Нервно-рефлекторный характер позволяет выделить зуд локальный и системный; пруригогенный, нейропатический и психогенный. Зуд не имеет стабильного патогенеза и может провоцироваться различными состояниями, но сенсорные нейроны несут на себе опиатные и 5-HT-рецепторы, что позволяет использовать антисеротониновые препараты при ряде хронических заболеваний и при зуде, связанном с хроническими заболеваниями.

При пищевой аллергии и крапивнице зуд связан с раздражением рецепторов кожи гистамином и медиаторами тучной клетки. В этих случаях антигистаминные являются препаратом выбора независимо от этиологии крапивницы.

При атопическом дерматите зуд имеет сложную этиологию: трансэпидермальная потеря воды, хроническое воспаление кожи при участии многих клеток, вторичная гипериннервация кожи с формированием патологического очага в ЦНС. Это требует комплексного подхода к терапии. Ксероз преодолевается использованием эмолентов и рациональным уходом за кожей. Наличие активного процесса делает необходимым назначение топических стероидов или ингибиторов кальциневрина на срок, достаточный для полного подавления воспаления. В случае присоединения психогенного зуда могут быть рассмотрены антисеротониновые препараты, гидроксизин. Блокаторы H1-рецепторов не влияют на интенсивность высыпаний при дерматите, однако некоторые молекулы способны снизить восприятие зуда. Хифенадин — антигистаминный препарат II поколения, может быть использован при необходимости терапии аллергических зудящих дерматозов. Быстрое начало действия позволяет в течение 1 часа достигать максимальной концентрации в тканях, активировать монооксидазу и разрушать гистамин непосредственно в очаге воспаления. Отсутствие седативного эффекта и широта терапевтического действия (возможность увеличивать дозу в 1,5–2 раза) делает препарат полезным для лечения проявлений пищевой аллергии и крапивницы с ангиоотеклом. Двойное антигистаминное и антисеротониновое действие позволяет с успехом применять хифенадин в остром периоде атопического дерматита, особенно провоцируемого контактом с аллергеном.

Ключевые слова: зуд, антигистаминные, атопический дерматит, дети, хифенадин, фенкарол.

Для цитирования: Масальский СС, Смолкин ЮС. Место антигистаминных препаратов в терапии зуда кожи детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 4–16. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-4-16>

Place of anti-histamine in therapy of itching skin of children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-4-16>

S.S. Masalskiy^{1,3}, Yu.S. Smolkin^{1,2,3}

¹ Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia, Moscow, Russia;

² Academy postgraduate education «Federal State Budget Founding Federal Research and Clinical Center of specialized types of health care and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency», Moscow, Russia;

³ «Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology», Ltd, Moscow, Russia

Itching is a frequent condition at a doctor's appointment of any speciality. A quarter of patients complain of itching of various etiology. In real practice, H1-histamine receptor blockers are prescribed for itching in the first place. The article considers a complex of diseases accompanied by itching of the skin.

Для корреспонденции:

Масальский Сергей Сергеевич, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, ответственный секретарь АДАИР

ORCID ID: 0000-0002-2048-5709

Адрес: Россия, 117513, Москва, Островитянова, д. 6

E-mail: masalsky@live.com

For correspondence:

Sergey S. Masalskiy, Candidate of Science, APAIR Secretary, Physician

ORCID ID: 0000-0002-2048-5709

Address: 6, Ostrovitianova, 117513, Moscow, Russia

E-mail: masalsky@live.com



The itching is a reflex. The classification contains a lot of forms: local and systemic; pruriginous, neuropathic and psychogenic. Itching has no stable pathogenesis and can be provoked by various conditions. The main types of sensory neurons are opiate and 5-HT-receptors. Urticaria and food allergy are associated with irritation of the skin receptors with histamine and other mast cell mediators. In these cases, antihistamines are the drug of choice regardless of the aetiology of urticaria. In atopic dermatitis, the itching has a complex aetiology: transepidermal water loss, chronic inflammation of the skin with the participation of many cells, secondary hyperinnervation of the skin with the formation of a pathological activity focus in the brain. This requires a comprehensive approach to therapy. Xerosis overcome by the use of emollients and rational skin-care. The presence of exacerbation makes it necessary to prescribe topical steroids or calcineurin inhibitors for an acute period. In the case of the addition of psychogenic itching, antiserotonin 5-HT-blockers drugs, hydroxyzine can be considered. H1-receptor blockers do not affect the intensity of skin lesions in dermatitis, but some molecules can reduce the itching. Quifenadine is the antihistamine drug of the second generation. It can be used in the treatment of allergic itching dermatoses. The rapid onset of action allows you to reach the maximum concentration in the tissues within 1 hour, activate monooxidase and neutralise histamine in the tissue. Quifenadine absence a sedative effect and no respiratory depression. Instructions for the use of the medicinal product can increase the dose by 1,5–2 times. It makes the drug useful for the treatment of manifestations of food allergies and urticaria. The dual antihistamine and antiserotonin action allow the successful use of quifenadine in the acute period of atopic dermatitis, especially provoked by contact with an allergen.

Key words: itching, antihistamines, atopic dermatitis, children, hifenadine, fencaro.

For citation: Masalskiy SS, Smolkin YuS. Place of anti-histamine in therapy of itching skin of children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 3 (66): 4–16. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-4-16>

ВВЕДЕНИЕ

Зуд является частой жалобой на приеме врача любой специальности. Данные опросов и наблюдательных исследований говорят нам о том, что каждый пятый пациент переносил в своей жизни состояние, связанное с длительным зудом кожи. Не менее 8,5% пациентов на приеме у врача имеют жалобы на хронический зуд разной силы, который их беспокоит и снижает качество жизни от незначительных отклонений до тяжелых нарушений социальной адаптации, сна и когнитивных функций [1].

Существует заблуждение, что аллергия является самым частым состоянием, вызывающим зуд. Во многом это касается общей педиатрической практики, где встречается шаблонное назначение антигистаминных препаратов (АГ) во всех случаях зуда и «подозрения» на пищевую аллергию.

Зуд сопровождает множество хронических заболеваний внутренних органов и не ограничивается заболеваниями кожи. Известно, что для дерматозов различной этиологии частота встречаемости зуда максимальна — до 58%. Среди других нозологий зуд часто ассоциирован с заболеваниями почек, печени, системы крови и психиатрическими нарушениями. Традиционно зуд проявляется при длительном течении хронических заболеваний, когда уже длительно персистирует системное воспаление, имеются нарушения микроциркуляции сосудов и метаболические изменения. Примерами могут служить терминальные стадии

заболеваний печени (особенно с холестазом), хронической болезни почек, сахарный диабет, онкологические заболевания [1]. Аллергические болезни часто сопровождаются зудом кожи вследствие раздражения рецепторов зуда медиаторами аллергической реакции немедленного типа (гистамин, серотонин, субстанцией P) или цитокинами хронического воспаления (ИЛ-31, тимический стромальный лимфопротеин TSLP). Зуд обязателен при волдырной сыпи в случае крапивницы. Первый и главный критерий дерматита, по Hanifin & Rajka, без которого остальные признаки недействительны, — это хронический зуд. Безусловно, наличие зуда являетсястораживающим симптомом в отношении риска наличия аллергических болезней, но абсолютно неверно считать аллергией любое возникновение чесательного рефлекса. Назначение антигистаминных препаратов не приносит облегчения при многих видах зуда, а неверные рекомендации специалиста дискредитируют безусловно полезную фармакологическую группу препаратов, а также снижают приверженность пациента к лечению и уменьшают комплаенс между врачом и пациентом. Однако в случае, когда в механизме возникновения зуда велика роль гистамина и серотонина, блокаторы H1-рецепторов будут крайне полезны и принесут быстрое облегчение уже через несколько десятков минут с начала приема. В случаях сочетанной патологии клинические руководства не приводят четкого алгоритма терапии зуда сложного генеза, что

требует индивидуального подхода к курации таких пациентов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Зуд — это ощущение, которое приводит к чесательному рефлексу. Определение простое без указания на этиологию процесса, обязательность иммунных нарушений или поражения кожи. Большой ряд системных заболеваний могут быть первопричиной зуда или усиливать имеющийся рефлекс.

Любой зуд в основе имеет рефлекторную дугу, начинающуюся в коже со специфического рецептора, далее включающую систему периферических немиелинизированных нервных волокон, по которым осуществляется проведение в спинной мозг, оттуда через таламические ядра в сенсорные центры коры. Далее через промежуточные нейроны возбуждение передается в моторные нейроны, эффекторные волокна которых обеспечивают двигательный чесательный рефлекс. Следовательно, когда возникает необходимость назначения терапии, надо четко понимать, на каком этапе возникает патологическое возбуждение, причину его вызвавшую и способ устранения патологического процесса.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗУДА

По уровню поражения:

- пруригоцептивный
- нейропатический
- психогенный

По силе:

- нет зуда
- слабый (не беспокоит)
- средний (есть расчесы)
- сильный (биопсирующие расчесы и повреждения)

Условно «клиническая иерархия» зуда может быть представлена в виде групп заболеваний, поражающих три уровня рефлекторной дуги:

- уровень кожи с находящимися в ней рецепторами, которые раздражаются при разнообразных дерматитах, ксерозе, полицитемии, холестазах, почечной недостаточности;
- проводящие пути и нейроны спинного мозга (периферическая нервная система) могут быть

сдавлены опухолью, повреждены травмой, реже токсинами;

- уровень центральной нервной системы, где могут формироваться очаги патологического возбуждения.

Рассмотрим более подробно эти уровни, потому что на основании этого деления сформирована патогенетическая классификация зуда.

Первый уровень относится к коже. Это наиболее обширная группа заболеваний, включающая в себя многие хронические дерматозы, которые могут не относиться к аллергическим заболеваниям. Зуд воспринимается специфическими рецепторами, расположенными на свободно ветвящихся в эпидермисе нервных окончаниях. Описаны специфические рецепторы зуда, которые близки к болевым, но все же отличаются от них. Волокна нейронов, отвечающих за зуд, являются немиелинизированными, что в сочетании с ветвистой структурой дает возможность возбуждению распространяться на зоны между различными волокнами, особенно при сильном воздействии. В отличие от тактильной чувствительности, зуд обычно носит слабо локализованный характер, и пациенты расчесывают обширные кожные зоны. Раздражение рецепторов зуда способны вызвать воспаление эпидермиса, трансэпидермальную потерю влаги, повышение проницаемости сосудов вследствие выхода гистамина и других медиаторов. Накопление в коже продуктов метаболизма — желчных кислот, возможно, кальция и азотистых продуктов — вызывает потрясающий по интенсивности и стойкости зуд. Зуд, обусловленный возбуждением чувствительных рецепторов кожи, называется пруригоцептивным [2]. Часто пациенты не могут дифференцировать ощущение — описывается покалывание, раздражение, сходное с болью ощущение дискомфорта в коже. Сильное воздействие, такое как горячая температура или боль, может изменять субъективное ощущение зуда, уменьшать его. Впрочем, когда воздействие экстремального раздражителя заканчивается, зуд возникает с большей силой. В практике нередки случаи, когда с помощью самоповреждений, боли, расчесов, ожогов пациенты пытаются купировать зуд. Сильный сенсорный рефлекс боли может подавлять зуд. Разветвленные нервные окончания воспринимают разные раздражители с одного кожного дерматома, и при высокой интенсивности воз-

действия организм «вытесняет» более слабый раздражитель. Это свойство нервной системы можно использовать в практике, воздействуя на кожу щадящими методами: в место расчесов и ожогов, применяют втирание эмоленгов (воздействие на рецепторы давления), использование охлаждающих спреев с ментолом (температурные рецепторы), влажные примочки и т.д.

Второй уровень — поражение проводящей системы сенсорных волокон, которое способно вызвать нейропатический зуд, сходный с нейропатической болью. При отсутствии кожных поражений (без сыпи) в результате сдавления, иного повреждения нервного пучка или ганглия могут возникать жгущие и зудящие болевые ощущения, стойкие к традиционной терапии. Некоторые авторы выделяют отдельно нейрогенный зуд, который отличается от нейропатического тем, что развивается без повреждения нерва, но после возбуждения волокна из-за действия на него различных медиаторов, в том числе на фоне воспаления. Нам не кажется это целесообразным, т.к. зуд является рефлекторным актом и нейрогенный компонент в нем присутствует всегда [3].

Дополнительная сложность заключается в том, что разные типы волокон могут возбуждаться разными медиаторами. Так, существуют гистаминчувствительные нервные волокна и окончания. Зуд, который возникает при раздражении этих волокон гистамином, серотонином, субстанцией P, может быть проиллюстрирован, например, случаями крапивницы, где применение антигистаминных препаратов крайне эффективно, и блокаторы H₁-рецепторов должны назначаться в первую очередь в качестве препарата выбора. В случае раздражения гистамин-нечувствительных волокон, например при различных дерматитах, ведущую роль отдают TSLP и пруритогенным цитокинам (IL-31).

Третий уровень — центральный. Повышение активности сенсорных зон коры, возникновение патологического очага в головном мозге, снижение порога чувствительности к внешним раздражителям, несвязанным с кожей, могут быть причиной центрального психогенного зуда. Зуд описан как вариант бреда, при делирии и сенсорных галлюцинациях. В качестве медиаторов в нервном синапсе часто описываются опиоидные и серотониновые 5-HT-рецепторы, которые участвуют в восприятии и регулировании зуда. Данные типы рецепторов

встречаются в центральной и периферической нервной системе, поэтому препараты, воздействующие на основные медиаторы, будут частично работать при разных типах зуда, но назначение всем пациентам нейролептиков и антидепрессантов не может считаться рациональной терапией. Максимальная и долговременная эффективность может быть достигнута только при постановке диагноза и проведении этиологического лечения [4].

У детей в качестве варианта центрального зуда часто встречается патомимия — состояние, когда на фоне длительно существующего зуда или даже после излечения кожного процесса остается патологическая привычка чесать место прошлых высыпаний. Патомимии выглядят как стереотипные движения и усиливаются при стрессе, плаче, беспокойстве или могут проявляться, когда ослабевает тормозная деятельность коры мозга, например при засыпании. Если патомимия сформирована недавно, то она, как правило, не требует лечения, рефлекс угасает после исключения триггера, в противном случае может потребоваться консультация психоневролога для подбора терапии.

Деление по уровням нарушения очень условно, т.к. все стадии процесса объединены в единую нервно-рефлекторную дугу, но выделение уровня поражения клинически позволяет сразу отсечь ряд нозологий и назначить терапию уже на первом приеме посиндромно.

Классификация по силе зуда основана на оценке жалоб пациента и на тяжести расчесов. Используются номинальные оценки в баллах, а также визуальные аналоговые шкалы, когда пациенту предлагается на линейке показать уровень текущего зуда. В практике удобно использовать классификацию зуда, основанную на субъективном восприятии пациента интенсивности зуда по балльной шкале, где 0 — нет жалоб, 1 — зуд без расчесов, 2 — скудные расчесы, 3 — биопсирующий зуд с множественными расчесами и глубокими повреждениями, часто требующими отдельной терапии [5].

Многообразие причин зуда и клинических состояний, которые он сопровождает, отсутствие объективных отклонений в анализах и инструментальных методах затрудняет объективную оценку, разные пациенты могут по-разному реагировать на примерно одинаковый раздражитель. Принято

считать, что зуд высокой интенсивности требует системной терапии с использованием препаратов центрального действия (антидепрессанты).

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО ЗУДА

Крайне условно можно разделить зуд на генерализованные и локализованные формы, а также на зуд кожный и на фоне системных заболеваний. Частота встречаемости такой патологии в педиатрии остается низкой, дифференциальный диагноз не представляет труда, т.к. дети обычно имеют выраженные клинические симптомы основного заболевания. Наиболее частые причины генерализованного зуда, встречающиеся в педиатрии, представлены ниже.

Зуд на фоне хронической почечной недостаточности крайне редко наблюдается у детей. Он составляет не более 9% педиатрических пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, в отличие от взрослой практики, где такой зуд крайне распространен. В настоящее время пересмотрен патогенез почечного зуда. Существовавшие ранее представления о нем отвергаются. Экспериментальные наблюдения не подтвердили гипотезу о ведущей роли «раздражения» нервных окончаний токсинами и метаболитами, а также о накоплении азотистых оснований, кальция и фосфора в коже. По-прежнему считается, что диализ при уремии крайне полезен для купирования зуда, но темпы снижения азотистых метаболитов и скорость купирования зуда неодинакова. Зуд кожи сохраняется в постдиализную стадию у значительной части пациентов. Наиболее популярно стало мнение, что в основе уремического зуда лежит воспалительный цитокиновый ответ. Косвенно гипотеза подтверждается тем, что даже после диализа и снижения уровня азота сыворотки зуд может сохраняться до 6 месяцев, а напротив, у пациентов на иммуносупрессивной терапии зуд крайне редкий даже при значительной уремии. У детей в основном ХПН возникает на фоне невоспалительных заболеваний — врожденных пороков развития, мульти- и поликистоза, частота «почечного» зуда у них значительно меньше. Широко обсуждается значительная роль активации серотониновых и опиоидных рецепторов при уремическом зуде. Препараты, блокирующие центральные и периферические серотониновые 5-НТ-рецепто-

ры, являются препаратами выбора в этих ситуациях. Широко используют сертралин, пароксетин, рекомендованные международными сообществами. В отечественных публикациях встречаются указания на эффективность ондансетрона, антагониста опиоидов — налтрексона и ультрафиолетового облучения кожи [6].

Зуд на фоне хронической печеночной недостаточности и холестаза. Относится к специфическим состояниям, развивающимся на фоне накопления желчных кислот и распада гепатоцитов. Начало обычно острое, с поражения ладоней и стоп, сочетается с желтухой с зеленоватым оттенком. Кожа не имеет первичных зудящих элементов, поражается диффузно, выявляются расчесы на фоне окрашенной кожи. Препаратами выбора является холистерамин и сертралин.

Зуд на фоне патологии крови. Полицитемия — миелопролиферативное заболевание, характеризующееся доброкачественной пролиферацией преимущественно эритроцитарного ростка костного мозга, — редкое явление в педиатрии. Гораздо чаще встречается вторичный эритроцитоз на фоне курения, гипоксии, приема или эндогенной выработки андрогенных стероидов. Вторичный эритроцитоз часто выявляется у мальчиков-подростков. Для этого состояния характерен зуд на фоне потливости и контакта с горячей водой. Зуд при лейкозе из-за инфильтрации кожи клеточными бластами встречается редко в практике аллерголога и обычного педиатра. Из частых гематологических болезней зуд наблюдается при железодефицитной анемии и, вероятно, связан с периферической нейропатией.

Зуд на фоне периферической нейропатии. Нейропатия и сосудистые нарушения играют основную роль в развитии зуда при терминальном сахарном диабете, однако в детской практике диабетические нарушения не успевают прогрессировать до такого уровня и эту причину на приеме можно считать казуистической.

Терапия системного зуда, как правило, основана на использовании блокаторов серотониновых рецепторов и нейролептиков (например, прегабалина, габапентина). В основном препаратами выбора являются сертралин, пароксетин и т.п., в основе которых лежит усиление серотонинергической активности в ЦНС и специфическое ингибирование обратного захвата серотонина в 5-НТ-ней-

ронах головного мозга. Авторитетный ресурс UpToDate рекомендует антигистаминные только при уртикарноподобных высыпаниях в случаях пищевой аллергии. Естественно, что при зуде, причиной которого является уремия и холестаза, препаратами выбора будут диализ и использование холистерамина [7].

ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ ЗУД

В основном на приеме педиатра и детского аллерголога в обычной практике встречается локализованный зуд, традиционно связанный с высыпаниями. В случае обширных поражений зуд может приобретать распространенный характер, но по сути это не системный процесс, а увеличение площади локализованных высыпаний.

По нашему опыту, пациенты в основном обращаются с следующими зудящими состояниями: ксероз кожи, атопический дерматит и экзема, острая крапивница, пищевая аллергия, себорейный дерматит, лекарственные и вирусные экзантемы. О дифференциальном диагнозе этих состояний и подходах к терапии много говорилось ранее. В том числе и на страницах нашего журнала была опубликована позиционная статья, содержащая в себе дифференциальный диагноз и клинические признаки вышеуказанных нозологических форм [8, 9].

В этой статье позволим себе сосредоточиться на терапевтических подходах к ведению аллергической крапивницы и атопического дерматита с точки зрения рациональной терапии зуда.

РАЦИОНАЛЬНЫЙ АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗУДЕ

Многообразие клинических вариантов зуда требует исключения достаточно широкого круга патологических состояний. С целью оптимизации действий врача и расходов системы здравоохранения и пациента мы рекомендуем следующий порядок действий:

1. Детальный сбор анамнеза с акцентом на время возникновения зуда, на его длительность и интенсивность, наличие хронической патологии и очагов хронического воспаления. Основная задача этого этапа — вычленение патологии и определение характера и свойств зуда, уровня поражения (центральный или периферический, локализованный или гене-

рализованнный, органический или психогенный).

2. Осмотр кожи с фокусом на наличие сухости, оценка количества и тяжести расчесов. При осмотре необходимо соотнести интенсивность зуда и степень поражения кожи, морфологию первичного элемента сыпи с количеством расчесов. Зуд на фоне заболеваний кожи, как не банально, должен иметь под собой органическую основу, т.е. элемент сыпи. Зуд, возникающий на гладкой коже без сухости и первичного поражения, должен наводить на мысли о невропатической/психогенной природе заболевания.
3. При подозрении на аллергическое заболевание, если триггер ясен, целесообразны кожные пробы или определение специфического IgE. Лучше, если это будет делать врач-аллерголог, понимающий, какая сенсibilизация распространена в этом возрасте и регионе. В случае необходимости скринингового метода для подтверждения наличия или отсутствия аллергии возможно рассмотреть использование смеси аллергенов, наиболее актуальных для Европы — с 4 лет Phadiatop (фадиатоп), до 4-х лет — фадиатоп инфант.
4. Исключение органной патологии. Помимо осмотра кожи, необходим общетерапевтический осмотр с перспективой проведения инструментально-лабораторных методов в случае необходимости для уточнения патологии внутренних органов.
5. Среди общеклинических анализов: наиболее полезен общий анализ крови (эозинофилы, гематокрит, гемоглобин повышены при эритроцитозе и снижены при хронической почечной недостаточности).
6. Общий анализ мочи: появление эритроцитов и белка, снижение удельного веса говорит о почечных нарушениях. В остальных случаях исследование недостаточно чувствительно.
7. Биохимический анализ крови: альбумин/белок, билирубин, АСТ/АЛТ, ГГТ, ЩФ (маркеры поражения печени и холестаза); креатинин + СКФ, мочевины, мочевая кислота (почечная недостаточность), ионизированный кальций, фосфор, паратиреоидный гормон (гиперпаратиронемия).
8. Дополнительные анализы могут быть назначены исходя из клинической ситуации.

ОСОБЕННОСТИ ЗУДА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Атопический дерматит и сопровождающий его ксероз кожи является типичным примером воспалительного многофакторного заболевания кожи с облигатным зудом. С точки зрения патофизиологии при атопическом дерматите формируется классический порочный круг: воспаление в коже усиливает сухость из-за выработки цитокинов ИЛ-4/13 и стимулирует расчесы. Расчесы вторично усиливают воспаление из-за того, что поврежденный эпителий сигнализирует о повреждении выбросом TSLP, привлекающим лимфоциты и макрофаги в очаг воспаления. Массивная инфильтрация кожи иммунными клетками поддерживает высокий уровень воспалительных цитокинов, поддерживающих зуд. Поврежденная кожа склонна к большей потере влаги, сухости, повышенной проницаемости для аллергенов и микробов. Очаги дерматита вторично колонизируются условно-патогенной флорой, в частности золотистым стафилококком. Суперантигенные свойства последнего вызывают поликлональную активацию лимфоцитов, поддерживая воспалительный процесс. Гистамин в патогенезе дерматита возникает в случае наличия сенсibilизации, после контакта аллергена с тучной клеткой и выброса из гранул пресинтезированных медиаторов.

Описан феномен гипериннервации кожи в очаге дерматита. Хроническое воспаление повышает количество нервных волокон в коже, происходит повышение плотности разветвлений в дерме. Эти волокна легче возбуждаются воспалительными цитокинами и механическим раздражением, повторная импульсация способствует формированию устойчивого рефлекса чесания, который способен поддерживаться непруригогенными в обычных условиях раздражителями.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Прежде всего, учитывая, что основа зуда — это чесательный рефлекс, необходимо принять меры в отношении снижения порога раздражения рецепторов. Немедикаментозные интервенции назначаются при любой этиологии зуда. Избегание раздражения эпидермиса, борьба с расчесами и сухостью оказывают свое положительное действие при любом процессе сопровождающимся воспале-

нием. Для некоторых нозологий, например для ксероза и для атопического дерматита, назначение эмоленов даже в монотерапии снижает интенсивность зуда, количество обострений и рецидивов, улучшая качество жизни пациентов [10].

Дополнительно при втирании эмоленов происходит механическое раздражение рецепторов давления в коже, очаг возбуждения переключается с зуда на давление, и чесательный рефлекс становится слабее. По подобному механизму переключения ощущений действует охлаждение и смачивание кожи водными растворами антисептиков, ментола, травяных настоев и отваров с дубящим действием [11].

К наиболее употребительным немедикаментозным вмешательствам для купирования зуда относят:

- Избегание стресса, раздражительности, препятствие формированию патомимии;
- Уменьшение потливости (ношение свободной одежды и использование вентилируемых тонких натуральных тканей);
- Охлаждение кожи (использование холодных растворов, примочек, спреев; в тяжелых случаях при нейропатическом зуде и боли — лидокаин и ментол местно);
- Увлажняющая терапия (влажные обертывания с водными растворами в остром периоде и с эмолентами в достаточном количестве в период регресса высыпаний);
- Избегание расчесов кожи (из-за риска вторичного инфицирования и усиления образования пруритогенных цитокинов);
- Избегание химических и физических раздражителей рецепторов кожи. Практическими рекомендациями для пациента в этом случае будут отказ от горячей воды и щелочного мыла, короткое купание с моющим средством с нейтральным рН, без мочалки и растирания кожи полотенцем.

ТЕРАПИЯ ЗУДА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Большинство клинических руководств сходятся во мнении, что основу терапии атопического дерматита составляют топические противовоспалительные агенты: стероиды и ингибиторы кальциневрина. При локальном нанесении стероиды быстро снижают воспаление, уменьшают инфильт-

рацию кожи, покраснение. Курсовое назначение топических противовоспалительных средств является наиболее общеупотребительным лечением дерматита. В подавляющем большинстве случаев для облегчения зуда достаточно подавить местную воспалительную реакцию. При распространенных процессах в остром периоде могут использоваться короткие курсы системных стероидов. При длительном рефрактерном течении дерматита с 3 лет может быть рассмотрено назначение циклоспорина А. С 6 лет наиболее безопасным и эффективным препаратом выбора будет анти-ИЛ4, дупилумаб. Все упомянутые препараты способны бороться с зудом кожи, но они используются в самую последнюю очередь, поскольку обладают неудовлетворительным профилем безопасности или высокой стоимостью [8, 12].

РОЛЬ АНТИГИСТАМИННЫХ В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Традиционно принято начинать терапию зуда при атопическом дерматите с назначения антигистаминных препаратов, что связано с устоявшимся стереотипом о преимущественно аллергической этиологии зуда, а также с доступностью и безрецептурностью препаратов антигистаминного ряда. В основном в арсенале современного аллерголога находятся антигистаминные II поколения, обладающие высокой селективностью в отношении H1-рецепторов, низкой серотонинергической и холинергической активностью, отсутствием проникновения через гематоэнцефалический барьер. Пологая фармакинетическая кривая с плавным периодом полувыведения является преимуществом при длительном назначении. Однако в некоторых ситуациях это может быть недостатком, особенно в случаях, когда антисеротониновый эффект желателен для купирования зуда, а вместо стабильности уровня препарата в крови в течение недель терапии врачу необходимо быстро достигнуть пиковых концентраций антигистаминного в очаге воспаления.

Побочные эффекты антигистаминных препаратов I поколения связаны с высокой липофильностью молекулы, которая делает способным

проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер. Антигистаминные I поколения в ЦНС способны вызывать седативный эффект, нарушать внимание, память, изменять ритм «сон — бодрствование» и кроссреактивно влиять на аминоксмиттеры в ядрах таламуса и полусферического тела. Блокада обратного захвата серотонина может снижать аппетит, зуд, влиять на настроение [13]. Кроме прямого классового эффекта, антигистаминные препараты I поколения реализуют влияние на зуд посредством угнетения коры головного мозга, что приводит к общей седации и уменьшению внимания, памяти и в том числе чесательного рефлекса. Для препаратов первого поколения влияние на ЦНС стало значимым побочным эффектом в большинстве случаев, но иногда используется в качестве лечебного свойства при необходимости выписать ребенку безрецептурные седативные препараты.

Существуют молекулы первого поколения, которые утратили свое противоаллергическое значение, но до настоящего времени используются как седативные препараты. Препарат гидроксизин был синтезирован в середине прошлого века, является пролекарством, метаболизируясь в цетиризин в печени. Гидроксизин — типичный представитель I поколения препаратов: имеет короткий период полувыведения, обладает седативными и слабыми антигистаминными свойствами. Однако из-за хорошей способности проникать в ЦНС седативные и анксиолитические свойства стали основными. Использование гидроксизина для терапии кожного зуда согласно инструкции ограничивается зудом аллергического происхождения¹. Длительное использование гидроксизина лимитируется его тормозящим действием на мозг детей. Длительное использование потенциально может привести к нарушению когнитивных функций. У взрослых наиболее значимым побочным эффектом будет снижение внимания и ограничение способности управлять автомобилем и сложными механизмами. Следует учитывать, что в детском возрасте гидроксизин имеет более короткий период полувыведения (клиренс короче в 2,5 раза: в 1 год — 4 часа vs в 14 лет — 11 часов), что требует более

¹ ИМП «АТАРАКС» ПН011405/01 07.12.2011, дата обновления 20.02.2020.

частого назначения препарата в течение суток детям, что снижает комплаенс и может вести к передозировке препарата.

Препараты хинуклеотидов (хифенадин и сихифенадин) обладают двойным действием в отношении гистаминных и серотониновых рецепторов, не проникая или незначительно проникая в ЦНС, в отличие от «старых» седативных блокаторов H₁-рецепторов. Это обеспечивает более выраженное действие на зуд кожи по сравнению с селективными антигистаминными препаратами II поколения, но без недостатков традиционных H₁-блокаторов I поколения.

Необходимость использования антигистаминных препаратов при atopическом дерматите остается спорной. Существующие систематические обзоры делают спорные выводы. Известный метаанализ Matterne U. (2019) рассматривал назначение АГ в составе комплексной терапии дерматита и показал отсутствие пользы от их назначения [14]. Кохрейновский метаанализ, посвященный использованию антигистаминных препаратов при atopическом дерматите, не подтвердил пользы блокаторов гистаминных рецепторов в отношении уменьшения степени тяжести дерматита. Это вполне объяснимо, т.к. гистамин и IgE не играют большой роли в патогенезе хронического воспаления в коже. Гистамин выбрасывается в острой фазе аллергической реакции и при отсутствии контакта с аллергеном разрушается в течение короткого времени. Неясна доля обострений, спровоцированных аллергическими триггерами, среди пациентов с atopическим дерматитом. По статистике примерно 2/3 пациентов с легкими формами дерматита вообще не имеют сенсибилизации, а у оставшихся гистамин является медиатором с ограниченным временем действия. Закономерно это оказывает влияние на клинические исходы.

К сожалению, в данном обзоре анализируются только 3 препарата (цетиризин, лоратадин и фексофенадин). Рассмотрение только 3-х молекул без учета активных метаболитов вышеупомянутых препаратов, антигистаминных с антисеротониновой активностью, препаратов I поколения и гидроксизина является неполным. Во всех исследованиях проводилось сравнение с плацебо и не было сравнительных наблюдений. Не рассматривались препараты I поколения, несмотря на то что длительность использования антигистаминных в

некоторых исследованиях была короткой (около недели) и особых препятствий для короткого назначения седативных АГ в острый период не было, а изучение их влияния на зуд представляет определенный интерес. В этих условиях АГ II поколения не смогли повлиять на значения индексов оценок тяжести дерматита, однако в отношении зуда для некоторых препаратов получены более обнадеживающие результаты. Например, фексофенадин показал достоверное уменьшение зуда по оценке пациента и врача [14]. В силу методических ограничений метаанализа подобные синтетические исследования не учитывают фенотипические и возрастные особенности заболеваний и величина эффекта в них гораздо ниже, чем в реальной практике. Важно подчеркнуть, что даже в таких условиях метаанализ показывает неодинаковую активность разных антигистаминных препаратов в отношении зуда и ограниченность наших знаний о сравнительной эффективности этой группы препаратов.

Собственный опыт авторов, согласительный документ АДАИР, посвященный atopическому дерматиту, и похожий консенсусный документ итальянского общества аллергологов помогают сформулировать следующие рекомендации по использованию антигистаминных препаратов [8, 15]:

1. В первые дни обострения и при интенсивном зуде с нарушением сна коротким курсом могут быть использованы антигистаминные препараты первого поколения.
2. Случаи длительного использования антигистаминных препаратов при atopическом дерматите ограничиваются наличием сопутствующей патологии, когда контакт с аллергеном исключить невозможно. Например, при atopическом дерматите с сезонными обострениями в сочетании с аллергическим ринитом или при наличии пищевой аллергии и невозможности полностью элиминировать аллерген. В этих случаях могут быть назначены неседативные препараты длительными курсами для лечения коморбидных заболеваний и уменьшения воспалительной активности [13].
3. Для пациентов с редкими обострениями и без сенсибилизации, с ведущей ролью ксероза кожи, роль гистамина в развитии обострений дерматита ничтожна, применение противоаллергических препаратов не требуется.

КРАПИВНИЦА

Острая крапивница характеризуется появлением уртикарной, волдырной сыпи с выраженным зудом, связанным с выделением гистамина после дегрануляции тучной клетки. Выбрасываются разные медиаторы, но гистамин является основным пресинтезированным медиатором, поэтому все антигистаминные крайне эффективны.

Этиология крапивницы не ограничивается аллергическими болезнями, часто в роли триггеров выступают инфекции, лекарства, инсектные яды. В отличие от атопического дерматита, где антигистаминные в основном назначаются только при аллергическом генезе обострений, при крапивнице любой этиологии антигистаминные препараты являются терапией первой линии, вследствие обязательного образования гистаминного волдыря при этом заболевании.

Большинство публикаций посвящено терапии рефракторной хронической крапивницы, для которой разными научными обществами созданы многочисленные рекомендации, в основе которых лежит принцип увеличения доз антигистаминных. При крапивнице АГ обладают прямым дозозависимым эффектом в отношении размера волдыря. Этот феномен активно используется в практике, допускается увеличение дозы до 4-кратной off-label при хроническом течении и упорных высыпаниях. На исход заболевания доза H1-блокатора влияния не оказывает, АГ выступают в виде контролирующего симптоматического препарата.

При острой крапивнице механизм сыпи является одинаковым, однако клинических рекомендаций по увеличению дозы нет. Для специалиста важно иметь возможность индивидуального подбора терапии, особенно если есть клинический эффект от увеличения дозы. Также как и у взрослых, использование пероральных форм АГ II поколения является стартовым при острой крапивнице. Препараты большинства неседативных антигистаминных могут быть использованы согласно инструкции только в утвержденной суточной дозировке. В педиатрической практике допускается увеличение дозировки в 2 раза при хронической крапивнице, но тем не менее использование препарата происходит off-label и требует дополнительно-

го оформления и подписания информированного согласия. В случае развития нежелательных явлений или осложнений основного заболевания неясно, как подобные действия будут расценены системой юстиции. С 12 лет становится возможным использование эбастина и фексофенадина в повышенных дозировках в рамках имеющихся лекарственных форм: 20 мг/сут и 180 мг/сут соответственно. До 12 лет раньше не было препаратов, которые могли бы назначаться в повышенных дозах без нарушения действующего законодательства при крапивнице и пищевой аллергии с уртикарными высыпаниями. Фенкарол (хифенадин) может быть назначен в 2 приема с 3 лет в таблетированной форме в суточной дозе 20 мг/сут, с 7–12 лет доза может варьироваться от 20 до 45 мг/сут, 12–18 летот 50 до 75 мг/сут, а с 18 лет терапевтическая широта действия становится максимальной и составляет 50–200 мг/сут. Прием препарата несколько раз в сутки и возможность гибкого дозирования позволяют назначать фенкарол в зависимости от эффективности, добавляя дозу при усилении сыпи или контакте с аллергеном в течение дня. Подобный ритм приема препарата делает хифенадин единственным на рынке неседативным антигистаминным препаратом для пациентов с 3 лет с возможностью приема нескольких таблеток в день и с разрешенным увеличением суточной дозировки согласно действующей инструкции¹.

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ХИФЕНАДИНА

Хифенадин (Фенкарол©) — антигистаминный препарат II поколения с антисеротониновой активностью и способностью активировать диаминооксидазу (гистаминазу), которая разрушает гистамин в тканях. Влияние на тканевую гистаминазу не упоминается для других антигистаминных препаратов и является конкурентным преимуществом хифенадина. Препарат обладает способностью быстро всасываться из ЖКТ. Через 30 минут хифенадин обнаруживается в тканях, через час достигается максимальная концентрация в плазме, что позволяет назначать хифенадин в случаях необходимости быстрого эффекта в отношении сыпи и зуда, например при острых пищевых реакциях и

¹ ИМП «Фенкарол» 10,25 мг, ПН015541/01, дата обновления 19.09.2015.

крапивнице. Подобная скорость действия и наличие инъекционных форм роднит хифенадин со старым поколением АГ. Низкая липофильность не позволяет хифенадину проникать через гематоэнцефалический барьер, что объясняет отсутствие седативного эффекта и позволяет отнести хифенадин именно к препаратам II поколения.

Быстрое всасывание и короткое время достижения пиковых концентраций в сыворотке и тканях делает хифенадин полезным при лечении острых аллергических реакций. Существующие препараты II поколения имеют более длительные сроки достижения максимальных концентраций в крови: цетиризин¹ — 2 часа; лоратадин до 3,7 часов²; дезлоратадин³ — 3 часа; фексофенадин достигает наибольшей концентрации в сроки от 1 до 3 часов, максимальное действие на волдырь — в течение 6 часов⁴; эбастин — для дозировки 10 мг — 2,6–4 часа, для 20 мг — от 1 до 3 часов⁵; наиболее коротким временем обладает биластин⁶ — 1,3 часа. В случаях, когда прием препарата предполагается длительным, это имеет свои преимущества, т.к. долгий период нарастания концентрации автоматически означает и более долгий период полувыведения. Однако при необходимости быстрого купирования зуда и уртикарноподобной сыпи неседативные препараты хинуклединов с их быстрым началом и хорошим всасыванием могут быть более предпочтительными. Для фенкарола срок достижения максимальной концентрации составляет всего 1 час.

Фенкарал содержит в показаниях, кроме традиционных аллергических заболеваний, другие хронические дерматозы (экзема, псориаз), атопический дерматит и кожный зуд и назначается от 1 до 4 раз в сутки. Назначение лекарственных средств согласно инструкции крайне важно и позволяет защитить врача в случае развития неблагоприятных эффектов от применения препаратов. Например, оригинальный препарат дезлоратадина, согласно показаниям к применению, рекомендован при аллергическом рините и крапивнице и не

может быть использован при изолированном кожном зуде или атопическом дерматите.

Обзор исследований эффективности и безопасности препарата

Вследствие особенностей проведения регистрационных клинических исследований (КИ) в 1970-х нет данных о плацебо-контролируемых КИ хифенадина, который был разработан в эти годы в лаборатории М.Д. Машковского. Представленные ниже исследования носят пострегистрационный характер, как правило, в них не проводилось сравнения с плацебо — напротив, препарат исследовался в реальной практике в сравнении с другими антигистаминными.

Применительно к теме зуда при атопическом дерматите у детей следует рассмотреть исследование С. Ильченко (2014). Эффективность фенкарола исследовалась у детей в период обострения основного заболевания. КИ носило сравнительный характер: 35 пациентов были разделены на 3 группы, получавшие наряду с традиционной терапией антигистаминные препараты: хифенадин (n=15), дезлоратадин (n=10) и цетиризин (n=10). В отношении зуда в группе фенкарола улучшение наступило на 2,78 день против 3,96 и 3,78 в группе дезлоратадина и цетиризина соответственно. Исчезновение зуда у детей, получающих комплексное лечение, отмечалось с 6,17 vs 13,83 vs 13,03 дней для фенкарола, дезлоратадина и цетиризина соответственно. Нарушение сна у детей, получавших фенкарал, улучшилось с 2,39 дня против 3,61 и 3,72 дней в группе сравнения. Авторы указывают на достоверность различий между фенкаралом и препаратами сравнения. Интересно, что эозинофилия крови во всех группах снижалась одинаково, т.е. противовоспалительная активность препаратов в составе комплексной терапии была сравнима. Седативный эффект при использовании фенкарола не наблюдался, что приводит нас к гипотезе, что зуд, вероятно, купировался быстрее за счет влияния на периферические рецепторы

¹ ИМП «Зиртек» 10 мг таб., ПН014186/01, дата обновления 26.10.2020.

² ИМП «Кларитин» 10 мг таб., ПН013494/01, дата обновления 24.01.2018.

³ ИМП «Эриус» 5 мг таб., ПН014704/02, дата обновления 16.04.2021.

⁴ ИМП «Аллегра» 120, 180 мг, ПН016292/01, дата обновления 08.07.2017.

⁵ ИМП «Кестин» 10 мг, ПН015154/01; 20 мг — ЛС-00104, дата обновления 29.09.2015.

⁶ ИМП «Никсар» 20 мг, ЛП-003735, дата обновления 05.07.2018.

зуда, в частности из-за антисеротонинового действия препарата [16, 17].

В работе С. Зайкова (2014) рассматривался эффект фенкарола на зуд и количество волдырных высыпаний при терапии хронической крапивницы у взрослых. В основную группу вошли 25 пациентов (фенкарал 75 мг/сут), а группу сравнения составили 25 пациентов сходного пола и возраста, получавшие левоцетиризин 5 мг/сут. Наблюдалась достоверная разница в отношении чесательного рефлекса: уменьшение зуда — 2,78 vs 3,96 дней, исчезновение 9,17 vs 10,83 дней для фенкарола и левоцетиризина соответственно. Исчезновение кожных высыпаний в группе лечения хифенадином также было более быстрым — 9,72 против 13,6 дней [18].

При использовании фенкарола для лечения кожного зуда при дерматозах неаллергической этиологии наблюдались умеренные положительные результаты: индекс тяжести псориаза PASI не отличался между группами лоратадина и сихифенадина ко второй неделе лечения. Однако зуд к концу первой недели в группе препарата с антисеротониновым действием уменьшился более сильно, на 50,7% от исходных показателей, к концу второй недели на 75,3%. Для лоратадина снижение было не столь значимым: через 7 дней — 19,7%, через 14 дней 53,5%. Данные показывают, что антигистаминные препараты за счет своего действия на другие механизмы могут быть использованы не только для терапии уртикароподобных высыпаний [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенетические механизмы зуда являются сходными у пациентов любого возраста, однако этиология и частота встречаемости различных нозологических форм, приводящих к чесательному рефлексу, будет варьироваться в зависимости от возраста.

Зуд должен рассматриваться прежде всего как чесательный рефлекс, в основе которого лежит

активация рецепторов зуда в коже, заканчивающаяся активацией центральных механизмов в таламусе и коре головного мозга. Триггерами чесательного рефлекса могут быть различные состояния, поэтому местная терапия кожных высыпаний оказывает положительное действие при большинстве локальных форм зуда. Не существует универсальных противозудных препаратов. Для назначения рациональной терапии и выбора терапевтической точки необходимо определить ведущий механизм возникновения зуда. В случае сочетания нескольких патогенетических механизмов целесообразно воздействовать на зуд одновременно препаратами разных фармакологических групп либо одним веществом, но проявляющим разнонаправленные свойства.

В случае развития уртикароподобных высыпаний рекомендованы антигистаминные препараты II поколения в качестве стартовой терапии. При атопическом дерматите всегда требуется топическая противовоспалительная терапия. Антигистаминные могут быть назначены в остром периоде или в случаях упорного зуда, причем в последнем случае длительность терапии начинается от 1 месяца. В качестве антигистаминных препаратов с дополнительной антисеротониновой противозудной активностью у детей с 3 лет может быть использован хифенадин. В большинстве остальных случаев системного зуда без поражения кожи необходимо рассмотреть препараты центрального действия, например нейролептики, антидепрессанты — блокаторы серотониновых рецепторов. Рациональная терапия зуда представляется сложной задачей, и невозможна без диагностики и понимания механизмов его возникновения. Авторы надеются, что данная клиническая лекция будет полезна в практической работе специалиста.

Статья публикуется при поддержке компании «ОЛЕЙНФАРМ»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Weisshaar E. Epidemiology of Itch. *Curr Probl Dermatol.* 2016;50:5-10. doi:10.1159/000446010
2. Dong X, Dong X. Peripheral and Central Mechanisms of Itch. *Neuron.* 2018;98(3):482-494. doi:10.1016/j.neuron.2018.03.023
3. Murashkin NN et al. Pruritus and Atopic Dermatitis: from Etiological Features to Management. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2020; 19 (6): 468–476. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2151 (In Rus)

4. Чебуркин АА. Зуд: дифференциальная диагностика и терапия. Терапевтический архив. 2014;86(4):85-90. [Cheburkin AA. Itching: Differential diagnosis and therapy. Therapeutic archive. 2014; 86 (4): 85-90. (In Russ).]
5. Rajagopalan M, Saraswat A, Godse K, et al. Diagnosis and Management of Chronic Pruritus: An Expert Consensus Review. Indian J Dermatol. 2017; 62 (1): 7-17. doi:10.4103/0019-5154.198036
6. Волков ММ, Добронравов МА. Уремический зуд у больных на заместительной почечной терапии. Нефрология. 2006; 10 (2): 110-117. [Volkov MM, Dobronravov MA. Uremicheskiy зуд u bol'nykh na zamestitel'noi pochechnoi terapii. Nefrologiya. 2006; 10 (2): 110-117. (In Russ).]
7. Pruritus: Overview of management. Official reprint from UpToDate 15 jan 2019 Authors: Sara B Fazio, MD, Gil Yosipovitch, MD
8. Smolkin YS, et al. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children – update 2019 (short version) part 2. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2020;61(2):4-26. (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10004>
9. Тамразова ОБ. Зуд у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2014; 39 (4): 27-37. [Tamrazova OB. Zud u detei. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2014; 39 (4): 27-37. (In Russ).]
10. VanZuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen APM, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019; CD012119 (2): 426. doi: 10.1002/14651858.CD012119.pub2.www.cochranelibrary.com
11. Sakai et al., Low-Threshold Mechanosensitive VGLUT3-Lineage Sensory Neurons Mediate Spinal Inhibition of Itch by Touch JNeurosci 2020 DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0091-20.2020>
12. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018;32(6):850-878. doi:10.1111/jdv.14888
13. Tiligada E, Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. British Journal of Pharmacology. 2020;177: 469-489. doi:10.1111/bph.14524
14. Matteredne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 1. Art. No.: CD012167. DOI: 10.1002/14651858.CD012167.pub2. Accessed 13 August 2021.
15. El Hachem M, Di Mauro G, Rotunno R, et al. Pruritus in pediatric patients with atopic dermatitis: a multidisciplinary approach - summary document from an Italian expert group. Ital J Pediatr. 2020;46:11. doi:10.1186/s13052-020-0777-9
16. Kittaka H, Tominaga M. The molecular and cellular mechanisms of itch and the involvement of TRP channels in the peripheral sensory nervous system and skin. Allergology International. 2017;66(1):22-30. doi:10.1016/J.ALIT.2016.10.003
17. Ильченко СИ, Науменко НВ, Пинаева НЛ. Сравнительная оценка эффективности применения препарата Фенкарол при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2014; 9-10 (78-79): 51- 54 [Il'chenko SI, Naumenko NV, Pinaeva NL. Sravnitel'naya otsenka ehffektivnosti primeneniya preparata Fenkarol pri atopicheskom dermatite u detei doshkol'nogo vozrasta. Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya. 2014; 9-10 (78-79): 51- 54. (In Russ).]
18. Зайков СА, Стремедловский БА, Эффективность Фенкарола в лечении обострений хронической крапивницы. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2014; 2: 48-54 [Zaikov SA, Stremedlovskii BA, Ehffektivnost' Fenkarola v lechenii obostrenii khronicheskoi krapivnitsy. Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya. 2014; 2: 48-54. (In Russ).]
19. Куценко ИВ, Свистунов ИВ, Милус ИЕ. Противозудная терапия больных псориазом. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2013; 2: 123-126. [Kutsenko IV, Svistunov IV, Milus IE. Protivozudnaya terapiya bol'nykh psoriazom. Ukraïns'kii zhurnal dermatologії, venerologії, kosmetologії. 2013; 2: 123-126. (In Russ).]