

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3, 4}, Л.А. Опрятин¹, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹, Э.Т. Амбарчян¹, Р.А. Иванов¹, Д.В. Федоров¹, Д.С. Куколева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Зуд при atopическом дерматите: от этиологических особенностей к терапевтической тактике

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 22.06.2020, принята к печати: 11.12.2020

Одним из основных клинических проявлений atopического дерматита является зуд, значительно ухудшающий качество жизни пациентов в детском возрасте. Научные представления о его патофизиологической основе в настоящее время претерпели серьезные изменения. В том числе опровергнута исключительная роль гистамина в развитии зуда, а также приведены сведения об участии иммунной системы в его поддержании. В статье представлены современные данные о дифференциальных подходах к терапии зуда в зависимости от его этиопатогенетических характеристик. Уделено внимание значимости дерматокосметики в восстановлении кожного барьера как первой ступени в профилактике зуда при atopическом дерматите. Представлены результаты клинических исследований, свидетельствующие об эффективности применения топических средств на основе инновационного компонента с противозудным действием STIMU-TEX.

Ключевые слова: зуд, atopический дерматит, кожный барьер, дерматокосметика, эмолиенты-плюс

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Федоров Д.В., Куколева Д.С. Зуд при atopическом дерматите: от этиологических особенностей к терапевтической тактике. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 468–476. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2151

ВВЕДЕНИЕ

Atopический дерматит (АтД) — хронический воспалительный дерматоз мультифакториальной природы, характеризующийся проявлением зуда от средней до высокой степени интенсивности, значительно влияю-

щего на качество жизни пациентов. Зуд — один из часто встречающихся симптомов АтД. По данным различных авторов, хроническим зудом при АтД страдают от 58,1 до 91% больных [1]. При этом, как указывается в немецких исследованиях, у 27% зуд вызывал бес-

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3, 4}, Leonid A. Opryatin¹, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Eduard T. Ambarchian¹, Roman A. Ivanov¹, Dmitriy V. Fedorov¹, Daria S. Kukoleva¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

Pruritus and Atopic Dermatitis: from Etiological Features to Management

Pruritus is one of the main clinical manifestations of atopic dermatitis, and it significantly reduces the quality of life of patients in childhood. Scientific images on its pathophysiological basis have now undergone significant changes. The histamine exceptional role in pruritus development was confounded, as well as data on immune system involvement in its maintenance was given. This article presents current data on differential approaches to pruritus management depending on its etiopathogenetic characteristics. The role of dermocosmetics in restoration of the skin barrier as the first stage prevention of pruritus in atopic dermatitis was considered. The results of clinical studies showing efficacy of topical agents (innovative component with anti-pruritic action — STIMU-TEX) application are presented.

Key words: pruritus, atopic dermatitis, skin barrier, dermocosmetics, emollient plus

For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Ivanov Roman A., Fedorov Dmitriy V., Kukoleva Daria S. 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

Рис. 1. Пациенты с наличием выраженного зуда и множественными эксфолиациями с геморрагическими корочками на поверхности
Fig. 1. Patients with significant pruritus and multiple exfoliations with hemorrhagic crusts on its surface



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020 (данные не опубликованы).
 Source: Murashkin N.N. et al., 2020 (data is not published).

сонницу, у 36% приобретал биопсирующий характер, 73% пациентов отметили усиление зуда на фоне стресса и эмоционального перенапряжения [2]. Чаще всего зуд возникает в вечерние и ночные часы, его частота увеличивается в зимнее время года [3].

Под зудом следует понимать неприятное ощущение раздражения, жжения и покалывания в каком-либо участке кожи, вызванное различными причинами (воздействие химических веществ, бактерий, паразитов и т.д.). Ощущение зуда выражается в острой потребности потереть или почесать этот участок кожи или слизистой оболочки [4].

ВИДЫ ЗУДА

Общепринятой единой классификации зуда в настоящий момент не существует. С этой целью могут применяться различные схемы, наиболее распространенной из которых является нейрофизиологическая классификация, включающая в себя пруритоцептивный, нейропатический, нейрогенный и психогенный зуд [5]. Пруритоцептивный зуд возникает из-за активации первичных афферентных нервных окончаний (например, при укусах насекомых, хронических дерматозах). Нейропатический зуд — это хроническое патологическое состояние, связанное с повреждением нерва, часто сопровождаемое жгучей болью. Нейрогенный зуд возникает в результате нейрохимической активации медиаторов, без повреждения нервов (например, в результате действия опиоидных пептидов). Психогенный зуд появляется в результате центрального нарушения психического процесса при отсутствии кожной и неврологической патологии (тактильные галлюцинации, дерматозойный бред) [5]. Следует отметить, что зуд при АТД опосредуется периферическими С-волокнами, нейрогенно модулируется опиоидами и имеет к тому же психогенный компонент [6].

Зуд, как один из основных, нестерпимых симптомов АТД, замыкает несколько порочных кругов заболева-

ния, ключевыми звеньями которых являются развитие эксфолиаций (рис. 1), присоединение вторичной инфекции, транскутанная пенетрация аллергенов, воспаление, модуляция ощущения зуда и боли, стресс (рис. 2) [7].

КОЖНАЯ ИННЕРВАЦИЯ

Поверхностные слои кожи, пограничные с кожей слизистые оболочки и роговица являются единственными периферическими тканями, в которых может возбуждаться зуд [6]. Нервы нижележащих слоев кожи (сосочковый слой дермы, подкожно-жировая клетчатка) зуд

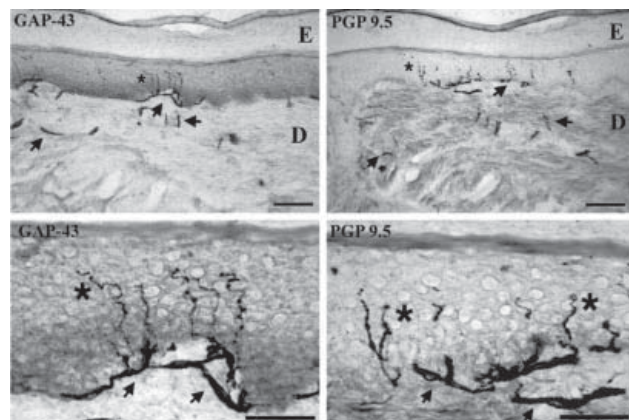
Рис. 2. Порочные круги зуда при АТД (адаптировано из [7])
Fig. 2. Vicious loops of pruritus in patients with atopic dermatitis (adapted from [7])



Источник: Bieber T., Leung D.Y.M., 2002.
 Source: Bieber T., Leung D.Y.M., 2002.

Рис. 3. Ультраструктурная картина внутриэпидермальных нервных волокон со свободными, неспециализированными нервными окончаниями (показано стрелками) [8]

Fig. 3. Ultrasound images of intraepidermal nerve fiber with free nerve ending (shown with arrows) [8]



Источник: Verze L. и соавт., 2003.
Source: Verze L. et al., 2003.

не передают, по этой причине такое заболевание, как панникулит, вызывает боль, но не зуд [6]. Световая микроскопия и ультраструктурные исследования кожи человека показали наличие внутриэпидермальных нервных волокон со свободными, неспециализированными нервными окончаниями, которые доходят до зернистого слоя (рис. 3) [8].

Кожа содержит различные типы окончаний нервных волокон, каждый из которых выполняет свою функцию [5]. Эти нервные волокна являются аксонами нейронов, чьи клеточные тела расположены в ганглиях дорсального корешка спинного мозга или тройничных ганглиях, и могут быть классифицированы как по диаметру, так и по степени миелинизации [9]. Большие волокна (Аβ) густо миелинизированы и передают сенсорную тактильную информацию. Маленькие, тонко миелинизированные (Аδ) и немиелинизированные (С) волокна отвечают за боль и ощущение температуры. Лишь около 5% С-волокон передают ощущение зуда [9–11]. Тонкие миелинизированные и немиелинизированные нервные волокна в коже образуют субэпидермальные или субпапиллярные нервные сплетения, расположенные параллельно эпидермису чуть ниже сосочков папиллярного слоя дермы [11]. Из такого сплетения веточки волокон Аδ и С входят в эпидермис, проходя между кератиноцитами в виде немиелинизированных нервных окончаний вплоть до зернистого слоя [12]. Именно они являются первоначальным звеном восприятия зуда [13]. Сосочковый слой дермы также содержит немиелинизированные нервные волокна, которые образуют дермальную нейрососудистую единицу, где аксоны оканчиваются в непосредственной близости от тучных клеток. Они также играют важную роль в развитии зуда и аллергических реакций [12, 13].

ЭТИОЛОГИЯ ЗУДА

Причины, приводящие к возникновению зуда, подразделяют на внешние и внутренние [6]. К первым относятся факторы:

- физические (легкое прикосновение, поглаживание, вибрация, слабое тепло, электро- и механическое воздействие, в т.ч. низкой интенсивности);
 - химические (кислоты, щелочи и другие химические вещества);
 - биологические (микробиологические агенты и протеазы растений, в частности — трипсины);
 - фармакологические (морфин, папаин).
- К внутренним стимулам относятся:
- изменения pH поверхности кожи;
 - биогенные амины (гистамин, серотонин, допамин, адреналин, норадреналин);
 - нейропептиды (субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид — CGRP, нейрокинин А, соматостатин, брадикинин, эндотелин, нейротензин, вазоактивный интестинальный пептид и др.);
 - протеазы (триптаза, калликреины, карбоксипептидазы)
 - ванилоиды.

Кроме веществ, стимулирующих зуд, следует выделить вещества — модуляторы восприятия зуда. А именно сенсibilizаторы и десенсibilizаторы.

Группа сенсibilizаторов:

- цитокины (IL 2, IL 4, IL 6);
- эйкозаноиды (простагландины, лейкотриены);
- нейротрофины и фактор роста нервов.

Группа десенсibilizаторов:

- эндогенные опиоиды (эндорфины, мет-энкефалин, лей-энкефалин);
- эндоканнабиноиды.

В числе десенсibilизирующих факторов также находится активация холодовых рецепторов, приводящая к уменьшению ощущения зуда. Развитие этого эффекта формируется под воздействием низких температур и ментола [6].

Наиболее изученным медиатором зуда является гистамин, внутрикожное введение которого влечет за собой развитие отека и покраснение, сопровождающиеся зудом [14]. Недавние исследования показали, что при АтД гистамин является не единственным медиатором зуда, чем частично объясняется слабая терапевтическая эффективность антигистаминных препаратов при этом заболевании [15]. Гистамин содержится в тучных клетках и кератиноцитах, следовательно, вызываемый гистамином зуд связан с его выбросом из этих клеток. Он оказывает прямое воздействие на свободные окончания немиелинизированных нервных волокон, которые имеют специализированные рецепторы гистамина [6]. В то время как реакции отека и покраснения кожи связаны с возбуждением H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов, реакция зуда обусловлена только активацией H₁-рецепторов [6]. Доказана исключительная роль гистамина в формировании зуда при таких кожных заболеваниях, как крапивница и мастоцитоз [6]. При других кожных заболеваниях роль гистамина в развитии зуда сомнительна, о чем говорит незначительный противозудный эффект антигистаминных препаратов [6]. При АтД применение антигистаминных препаратов распространено, однако при хронизации процесса их эффект незначителен, чего нельзя сказать о дебюте заболевания и его обострении. Связано это с тем, что гистамин-обусловленный зуд наблюдается

при остро протекающем (Th2-зависимом) АтД, нежели при хроническом (Th1-зависимом) [16].

Такие нейропептиды, как субстанция Р, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, секретин и нейротензин, способствуют высвобождению медиаторов тучных клеток, что приводит к усилению зуда при АтД [10, 17]. Однако их роль в инициации зуда все же еще нуждается в дальнейшей расшифровке.

Не последняя роль отводится ацетилхолину, внутрикожное введение которого у здорового человека вызывает боль и жжение, а у больных АтД — зуд [18]. Объясняется это тем, что ацетилхолин у здоровых людей дополнительно воздействует на не относящиеся к зуду рецепторы, которые подавляют его восприятие [18]. Однако у пациентов с АтД данного эффекта подавления не наблюдается [19]. Интересно также, что объяснить причину усиления зуда при потении может холинергическая иннервация потовых желез [20].

При стимуляции тучных клеток и кератиноцитов высвобождается не только гистамин, но и триптаза, которая, в свою очередь, активирует один из ключевых рецепторов нейрогенного воспаления PAR-2 (активируемый протеиназой рецептор 2). Вследствие этого каскада запускаются механизмы нейрогенного воспаления: отек, экстравазация плазмы и рекрутирование лейкоцитов, что в комплексе усиливает стимуляцию зуда [21].

Эндованилоиды прямо или косвенно активируют ионные каналы семейства TRPV-1 (транзиторных рецепторных потенциалов-1), способствуя индукции и модуляции ноцицептивных кожных ощущений, таких как боль и зуд [22]. Наиболее известным активатором TRPV1 является капсаицин. Интересно, что этот рецептор вызывает жгучий зуд при кратковременной активации, в то время как хроническая стимуляция приводит к прерыванию передачи ощущения зуда в центральную нервную систему. Этот механизм облегчения используется при ряде зудящих дерматозов, в т.ч. и АтД [23, 24]. Следует отметить, что ингибиторы кальциневрина такролимус и пимекролимус также связываются с TRPV1, что облегчает зуд [25].

На сенсорных нервных волокнах рядом с каналами TRPV1 расположены рецепторы каннабиноидов CB1, которые, взаимодействуя с первыми, обуславливают уменьшение восприятия зуда [26]. Местное применение синтезированного каннабиноида HU210 способствует уменьшению зуда, что может также применяться в лечении АтД [26, 27]. Разрабатывается возможность применения комбинированного препарата каннабиноида с эндованилоидом, что может увеличить противозудный потенциал комбинации [6].

Известен факт, что боль подавляет зуд, а царапание как болевая провокация уменьшает его интенсивность. Еще в 1997 г. H.J. Nilsson с коллегами продемонстрировали, что болевая стимуляция уменьшает зуд, вызванный гистамином, на расстоянии до 10 см от стимулированной области [28]. Подобно тому как зуд может быть уменьшен болевыми раздражителями, анальгезия способна снизить боль, но при этом усилить зуд. Так, было продемонстрировано, что μ -опиоиды вызывают сегментарный зуд в качестве побочного эффекта при их эпидуральном введении, в то время как κ -опиоиды обладают противо-

зудным эффектом [29, 30]. Кроме того, показан противозудный эффект местных анестетиков — лидокаина и прилокаина, стабилизирующих сенсорные волокна [31], а также полидоканола, обладающего как противозудным, так и увлажняющим действием [32].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗУДА

T-лимфоциты играют центральную роль в поддержании воспаления и его хронизации при кожных заболеваниях [6]. S.R. Dillon и соавт. в 2004 г. пришли к выводу, что среди множества цитокинов, производимых T-лимфоцитами, важнейшую роль играет IL 31, приводящий к тяжелому зуду и выраженному воспалению, в особенности при нейродермите [33]. Было показано повышение IL 31 как в крови, так и в коже у пациентов с нейродермитом по сравнению со здоровыми пациентами и больными псориазом, при котором симптоматика зуда выражена намного меньше [34].

В нейрональной инициации зуда важное значение имеют эозинофильные гранулоциты, которые составляют 2–10% от общего числа лейкоцитов крови, при этом до 98% от их числа являются тканевыми резидентами [6]. Показано, что при узловатом пруриго эозинофильные гранулоциты находятся в тесной взаимосвязи с периферическими нервными волокнами [35]. В цитоплазме их клеток обнаруживаются гранулярные белки, а именно эозинофильный катионный белок (ECP), эозинофильный нейротоксин (EDN) и главный основной белок (MBP) [36]. Наибольшим нейротоксичным действием из них обладает EDN, который и обнаружен в очагах высыпаний при узловатом пруриго [36]. ECP, в свою очередь, обнаруживается в очагах при нейродермите [36]. Кроме вышесказанного, эозинофильные гранулоциты способны вырабатывать т.н. нейротрофины, а именно фактор роста нервов (NDF) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF), обладающие нейропротективным и нейротропным действием. Эти факторы индуцируют миелинизацию, дифференцировку, разрастание нервных волокон и препятствуют запрограммированной гибели нервных клеток [37]. Кроме того, нейротрофины способны модулировать функциональную активность иммунных клеток [38, 39]. Эозинофильные гранулоциты кроме нейротрофинов способны высвобождать нейропептиды, такие как субстанция Р и вазоактивный интестинальный полипептид, участвующие в опосредовании зуда [17, 40]. Из вышесказанного можно заключить, что эозинофильные гранулоциты благодаря высвобождению нейротрофинов, нейропептидов и цитотоксических гранулярных белков участвуют в процессе воспаления и сенсибилизации к зуду при кожных заболеваниях, что определяет их как целевые эффекторные клетки при АтД [6].

КОЖНЫЙ ЗУД И НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОМА

У пациентов с АтД отмечаются нарушения кожного микробиома в виде изменения его количественного и качественного состава в сторону преобладания *S. aureus* [41]. Доказано, что стафилококковые суперантигены способны индуцировать выработку большого количества IL 31, обуславливающего зуд [41]. Пациенты с повышенной колонизацией *S. aureus* чаще жалуются

на зуд, характеризующийся большей степенью выраженности [42].

КСЕРОЗ КОЖИ И ЗУД

Ксероз кожи характеризуется пониженным содержанием воды, что приводит к наличию шелушения на поверхности, образованию трещин, а главное — выраженному зуду [42]. Первичный ксероз развивается в результате генетического дефекта ряда белков эпидермиса, приводящего к неполноценному формированию рогового конверта и, как следствие, развитию сухости кожи [43]. Вторичными причинами являются чрезмерное воздействие ультрафиолета, раздражающих местных факторов, повышенное потоотделение [43, 44]. При АтД причинами ксероза выступают мутации генов структурных белков с последующим нарушением их синтеза и недостатком продуктов распада, являющихся структурным компонентом водно-липидной мантии, играющей определяющую роль в поддержании нормальной гидратации кожного покрова [43]. В свою очередь, нарушения эпидермального барьера приводят к увеличению количества сенсорных окончаний С-волокон в дермо-эпидермальном соединении и эпидермисе, усиливают взаимосвязь этих волокон с роговым слоем, приводят к повышенной пенетрации стафилококка через эпидермис, что ухудшает течение зуда [45].

СТРЕСС И ЗУД

У пациентов с АтД была установлена тесная связь между психологическими факторами, зудом и расчесами, причем 81% больных АтД отмечают усиление зуда вследствие выраженного эмоционального стресса [46, 47]. То, как стресс приводит к обострению или даже возникновению зуда, не совсем ясно и может зависеть от того, является ли стрессовый фактор острым или хроническим [47]. Обострение зуда способно усугубить стресс, что замыкает порочный цикл зуда и экскориирования кожи, которые значительно ухудшают течение заболевания и качество жизни пациента [46]. Методы управления стрессом и релаксации — терапевтические подходы, которые помогут разорвать этот цикл и облегчить состояние пациентов с зудом [6].

ОБЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЗУДА

Для оценки степени выраженности проявления зуда необходимо тщательно обследовать пациента. Субъективные жалобы на зуд — одно из основных проявле-

ний АтД [48]. Постоянная травматизация кожи проявляется наличием лихенификации в участках с наиболее выраженным зудом, а также экскориаций, покрытых геморрагическими корками, которые после заживления оставляют за собой участки с нарушенной пигментацией — как в сторону ее усиления, так и уменьшения [48]. При осмотре кистей обращает на себя внимание отполированность дистального отрезка ногтевой пластины [49]. Само по себе экскорирование — это рефлекс в ответ на нервный сигнал, который вызывает болезненное раздражение и увеличение последующих воспалительных явлений, что способствует повреждению кожи; таким образом формируется еще один порочный круг [50].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика зуда у детей довольно обширна, практически так же, как у взрослых, и отличается в основном по частоте встречаемости (табл. 1) [6].

Следует также добавить, что при АтД существует вероятность наличия целиакии как коморбидного состояния, обуславливающего зуд эндогенного происхождения [51]. Патогенез возникновения зуда при целиакии обусловлен повышенной выработкой IL 31 [52]. В связи с этим при обследовании пациентов с АтД обоснованно проведение скрининга на целиакию, а именно определение титра антител к тканевой трансглутаминазе.

ЛЕЧЕНИЕ ЗУДА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

В комплексном лечении АтД очень важной и сложной задачей является борьба с зудом. Терапевтические стратегии этой борьбы указаны в табл. 2 [53]. Первоначальной тактикой должно быть устранение провоцирующих факторов, способствующих возникновению зуда [54, 55]. Восстановление кожного барьера является второй ступенью подхода к правильному ведению таких пациентов [56]. С этой целью применяют гидрофильные кремы, а также купания с использованием масляных добавок. Кроме того, к местному лечению относится применение топических глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина, а также нестероидного ингибитора фосфодиэстеразы-4 (крисаборол) [54]. Добавление в топические препараты таких компонентов, как ментол, мочевины, камфора и полидоканол, может ускорить противозудный эффект при их использовании [57, 58]. Применение системных антигистаминных препаратов обоснованно, однако не обладает абсолютным эффектом в связи с тем

Таблица 1. Дифференциальная диагностика кожного зуда в детском возрасте (адаптировано из [6])

Table 1. Differential diagnostics of pruritus in children (adapted from [6])

Дерматозы	Системные заболевания	Неврологические и психиатрические болезни
Атопический дерматит Эпизоонозы Мастоцитоз Крапивница Инфекционные болезни Аутоиммунные заболевания Вульгарный псориаз Генодерматозы	Болезни почек Болезни печени Гематологические заболевания Лекарственная экзантема, сопровождаемая зудом Неоплазия Эндокринологические болезни ВИЧ/СПИД Болезнь «трансплантат против хозяина»	Узловатое пруриго Опухоли или абсцессы ЦНС Неврогические реакции Шизофрения Депрессия Обсессивно-компульсивные расстройства Психоз, например дерматозоидный бред

Таблица 2. Тактика лечения зуда, связанного с атопическим дерматитом (адаптировано из [53])
Table 2. Management of pruritus associated with atopic dermatitis (adapted from [53])

Вариант лечения	Первая линия	Вторая линия	Методы, подвергающиеся обсуждению
Устранение триггера	<ul style="list-style-type: none"> Исключение экзогенных факторов Антибактериальное лечение при вторичном инфицировании Исключение стресса 	Выявление пищевых аллергенов с их дальнейшим исключением у пациентов в обострении	<ul style="list-style-type: none"> Бактериальная деколонизация Выявление пищевых аллергенов с их дальнейшим исключением у пациентов в ремиссии Борьба с пылевым клещом
Местная терапия	<ul style="list-style-type: none"> Эмоленты Топические глюкокортикостероиды Топические ингибиторы кальциневрина 	<ul style="list-style-type: none"> Препараты каменноугольной смолы 	<ul style="list-style-type: none"> Ментол Капсаицин Налтрексон Доксепин
Системная терапия	—	<ul style="list-style-type: none"> Пероральные седативные антигистаминные препараты (не доказано при АД, однако актуально их седативное действие) Комбинация неседативных и седативных антигистаминных препаратов (высокая доза) Циклоспорин А Кортикостероиды 	<ul style="list-style-type: none"> Другие иммунодепрессанты (например, азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, интерферон-гамма) Антагонисты μ-опиатных рецепторов к-Опиоидный агонист Нейрогенные агенты (например, габапентин, мirtазапин, пароксетин)
Другие варианты лечения	<ul style="list-style-type: none"> Беседа с пациентами и их родителями о заболевании и методах его лечения Образовательные материалы в дополнение к устным инструкциям 	<ul style="list-style-type: none"> Фототерапия Психологическое консультирование (например, когнитивно-поведенческая терапия, коррекция привычек, аутогенная тренировка) 	<ul style="list-style-type: none"> Эксимерный лазер Растительные препараты Гипнотерапия Массаж Иглоукалывание

что, как указывалось выше, гистамин — не единственный пруритогенный медиатор [59]. Кроме того, обзор эффективности антигистаминных средств в облегчении зуда при АД с учетом доказательной базы позволил сделать вывод о том, что имеется мало объективных данных об улучшении течения заболевания при приеме H_1 -антигистаминных препаратов [59]. Системная терапия также включает применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессантов [60–62]. Кроме того, в борьбе с зудом может быть рекомендована фототерапия, действие которой объясняется возможным сокращением нервных волокон в эпидермисе, уменьшением числа тучных клеток, ингибированием миграции клеток Лангерганса [63]. Следует дополнительно подчеркнуть важность психологического и поведенческого вмешательства в лечении зуда при АД [64].

Биологическая терапия и малые молекулы также обладают противозудным эффектом. Так, дупилумаб (ингибитор IL 4 и IL 13 [65]), немоллизумаб (ингибитор IL 31 [66]), апремиласт (ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа [67]), бариситиниб [67] и оклатиниб (ингибиторы янус-киназ) демонстрировали противозудную активность и находятся в объективе предстоящих исследований [68].

РОЛЬ ДЕРМАТОКОСМЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ЗУДА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

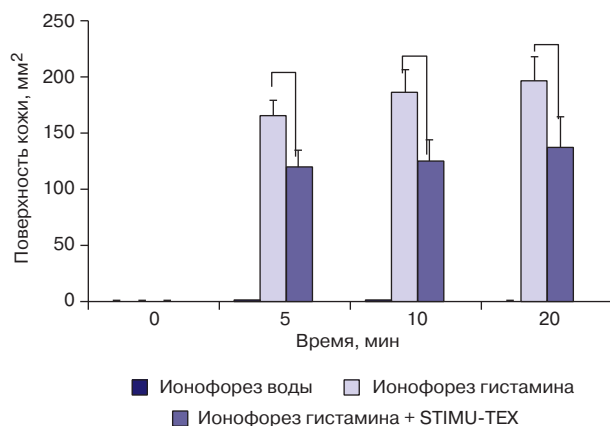
Исходя из патофизиологии развития зуда при АД, важность восстановления кожного барьера, нарушение которого является причиной ксероза и, как следствие, развития зуда, занимает первую ступень в терапевтическом подходе к таким пациентам [47]. Стандартные эмульенты, в состав которых входят липидовосполняющие

компоненты, дополняют недостающие составляющие кожного барьера. Кроме того, существуют т.н. эмульенты-плюс, обладающие дополнительным свойством положительного воздействия на патогенетические звенья АД, в т.ч. модулирующие рецепторы гистамина в пораженной коже [69]. Среди компонентов, входящих в их состав, могут применять ментол, полидоканол, обволакивающие/вяжущие и противовоспалительные средства [69]. Однако их эффективность остается оспариваемой. Так, местный анестетик ментол в комбинации с 15% мочевиной показал положительный эффект лишь в отдельных клинических случаях [70], полидоканол уменьшал выраженность зуда на 30% по сравнению с основой [71]. Перспективным является применение местных препаратов с агонистами каннабиноидных рецепторов, обладающими противозудным и обезболивающим действием, снижающими необходимость использования топических глюкокортикостероидов на 60% [70].

Одними из современных дерматокосметических средств патогенетического действия при АД являются средства линейки Atopic («Аванта», Россия), имеющие в составе, помимо ингредиентов, активно восстанавливающих кожный барьер, инновационный компонент STIMU-TEX AS (Pentapharm, Швейцария), показавший выраженный противозудный эффект [72]. Данный запатентованный комплекс представляет собой экстракт из зерен ячменя в сочетании с маслом арганы и маслом ши, при местном нанесении оказывает гистаминблокирующее действие и избавляет от кожного зуда [72]. Натуральный α -бисаболол в составе продуктов обладает выраженными противовоспалительными свойствами [73]. Высокая (5%) концентрация D-пантенола обеспечи-

Рис. 4. Площадь кожи, вовлеченной в воспаление в различных группах наблюдения (адаптировано из [72])

Fig. 4. Skin area involved in inflammation in various study groups (adapted from [72])



Источник: Spoo J. и соавт., 2020.
Source: Spoo J. et al., 2020.

вает эффективное увлажнение кожи и способствует ее быстрой регенерации [73].

В одном из последних клинических исследований методом ионофореза пациентам транскутанно вводили гистамин с формулой STIMU-TEX [72]. В первой группе осуществляли введение только гистамина, во второй — воды. Оценка степени выраженности воспаления проводили через 5, 10 и 20 мин. В области ионофоретического введения гистамина с формулой STIMU-TEX отмечена заметно меньшая по площади и выраженности воспаленная реакция кожи в сравнении с местом введения одного только гистамина. На участке кожи в области введения воды воспаления не наблюдалось (рис. 4).

Согласно результатам клинических исследований и апробаций, серия данных косметических продуктов рекомендуется для ежедневного базового ухода за кожей детей начиная с грудного возраста (1-го мес жизни) при легком и среднетяжелом течении АТД как в период ремиссии, так и при обострении [73, 74]. Применение продуктов серии в составе комплексной терапии при тяжелом течении АТД позволяет уменьшить длительность использования топических глюкокортикостероидов, снижает интенсивность кожного зуда и улучшает качество сна пациентов [75, 76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контроль зуда при ведении пациентов с АТД является одной из первостепенных задач. Понимание полноценной картины его развития дает возможность разработки средств современной терапии. Лечение больных с зудом заключается в исключении триггерных факторов, проведении адекватной местной и системной терапии, а также в психологической и поведенческой поддержке, особенно в случае заболевания среднетяжелого и тяжелого течения. Следует учитывать новые возможности использования эмолентов с патогенетическим действием как средств, не только восстанавливающих нарушенный кожный барьер, но и эффективно уменьшающих выраженность зуда. В этой связи эмоленты, содержащие

инновационный ингредиент STIMU-TEX, представляются перспективными для использования в качестве средств базового ухода у пациентов с поражениями кожи, сопровождающимися интенсивным зудом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Аванта».

FINANCING SOURCE

The article has been supported by “Avanta”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

А. И. Материкин, Р. В. Епишев — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, Celgene.

Э. Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, Celgene.

Eduard T. Ambarchian — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, scientific consultant of Johnson & Johnson.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р. В. Епишев

<http://orcid.org/0000-0002-4107-464>

Д. В. Федоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

А. И. Материкин

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Э. Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Л. А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

Р. А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

Д. С. Куколева

<https://orcid.org/0000-0002-8268-069X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mollanazar NK, Koch SD, Yosipovitch G. Epidemiology of Chronic Pruritus: Where Have We Been and Where Are We Going? *Curr Derm Rep*. 2015;4(2):20–29. doi: 10.1007/s13671-014-0093-y.
2. Blome C, Radtke MA, Eissing L, Augustin M. Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):163–169. doi: 10.1007/s40257-015-0171-3.
3. Круглова Л.С., Генслер Е.М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии // *Медицинский Алфавит. Дерматология*. — 2019. — Т. 1. — № 7(382). — С. 29–32. [Kruglova LS, Gensler EM. Atopic dermatitis: new horizons of therapy. *Medical Alphabet. Dermatology*. 2019;1(7):29–32. (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-29-32.
4. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci*. 2001;4(1):9–10. doi: 10.1038/82924.
5. Chuquilin M, Alghalith Y, Fernandez KH. Neurocutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):197–212. doi: 10.1016/j.jaad.2015.04.060.
6. Адашкевич В.П. Кожный зуд. *Дерматологический и междисциплинарный феномен*. М.: БИНОМ; 2014. 260 с. [Adaskevich VP. *Kozhnyi зуд. Dermatologicheskii i mezhdistsiplinarnyi fenomen*. Moscow: BINOM; 2014. 260 p.]
7. Bieber T, Leung DYM. *Atopic Dermatitis*. CRC Press; 2002. p. 49.
8. Verze L, Carla V-P, Maurizo S, et al. Distribution of GAP-43 nerve fibers in the skin of the adult human hand. The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2003;272A(1):467–473. doi: 10.1002/ar.a.10056.
9. Abbracchio MP, Reggiani AM. Pain and nociception. In: Galizia CG, Lledo P-M, eds. *Neurosciences from molecule to behavior: a university textbook*. 2nd ed. Berlin, Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2013. pp. 455–459.
10. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, et al. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev*. 2006;86(4):1309–1379. doi: 10.1152/physrev.00026.2005.
11. Lawson SN. Phenotype and function of somatic primary afferent nociceptive neurones with C-, Delta- or Alpha/beta-fibres. *Exp Physiol*. 2002;87(2):239–244.
12. Elder D. Histology of the skin. In: Elder D, ed. *Lever's histopathology of the skin*. 9th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
13. Myers MI, Peltier AC, Li J. Evaluating dermal myelinated nerve fibers in skin biopsy. *Muscle Nerve*. 2013;47(1):1–11. doi: 10.1002/mus.23510.
14. Thestrup-Pedersen K. Clinical aspects of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(7):535–543. doi: 10.1046/j.1365-2230.2000.00696.x.
15. Krause L, Shuster S. Mechanisms of action of antipruritic drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6400):1199–1200. doi: 10.1136/bmj.287.6400.1199.
16. Greaves MW. Antihistamines. *Dermatol Clin*. 2001;19(1):53–62. doi: 10.1016/s0733-8635(05)70229-1.
17. Rukwied R, Heyer C. Cutaneous reactions and sensations after intracutaneous injection of vasoactive intestinal polypeptide and acetylcholine in atopic eczema patients and healthy controls. *Arch Dermatol Res*. 1998;290(4):198–204. doi: 10.1007/s004030050290.
18. Vogelsang M, Heyer C, Hornstein OP. Acetylcholine induces different cutaneous sensations in atopic and non-atopic subjects. *Acta Derm Venereol*. 1995;75(6):434–436. doi: 10.2340/000155575434436.
19. Heyer C, Vogelsang M, Hornstein OP. Acetylcholine is an inducer of itching in patients with atopic eczema. *J Dermatol*. 1997;24(10):621–625. doi: 10.1111/j.1346-8138.1997.tb02305.x.
20. Ikoma A, Fartasch M, Heyer P, et al. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch. *Neurology*. 2004;62(2):212–217. doi: 10.1212/wnl.62.2.212.
21. Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, et al. Agonists of proteinase activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat Med*. 2000;6(2):151–158. doi: 10.1038/72247.
22. Di Marzo V, Blumberg PM, Szallasi A. Endovanilloid signalling in pain. *Curr Opin Neurobiol*. 2002;12(4):372–379. doi: 10.1016/s0959-4388(02)00340-9.
23. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor a molecular gateway to the pain pathway. *Ann Rev Neurosci*. 2001;24:487–517. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.487.
24. Stander S, Luger T, Metz D. Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(3):471–478. doi: 10.1067/mjd.2001.110059.
25. Stander S, Luger TA. Antipruritic effects of pimecrolimus and tacrolimus. *Hautarzt*. 2003;54(5):413–414. doi: 10.1007/s00105-003-0521-6.
26. Dvorak M, Watkinson A, McClone P, Rulwied R. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Inflamm Res*. 2003;52(6):238–245. doi: 10.1007/s00011-003-1162-z.
27. Kemeny L. Comparative study of S235 cream and hydrocortisone 1% in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;52(3 Suppl):P68. doi: 10.1016/j.jaad.2004.10.282.
28. Nilsson HJ, Levinsson A, Schouenborg J. Cutaneous field stimulation (CFS): a new powerful method to combat itch. *Pain*. 1997;71(1):49–55. doi: 10.1016/s0304-3959(97)03339-3.
29. Fjellner B, Hagermark O. The influence of the opiate antagonist naloxone on experimental pruritus. *Acta Derm Venereol*. 1984;64(1):73–75.
30. Ko MG, Naughton NN. An experimental itch model in monkeys: characterization of intrathecal morphine-induced scratching and antinociception. *Anesthesiology*. 2000;92(3):795–805. doi: 10.1097/0000542-200003000-00023.
31. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Exp Opin Pharmacother*. 2010;11(10):1673–1682. doi: 10.1517/14656566.2010.484420.
32. Elmiah SB, Lerner EA. Topical Therapies for Pruritus. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2):118–126. doi: 10.1016/j.sder.2011.04.008.
33. Dillon SR, Sprecher C, Bilsborough J, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol*. 2004;5(7):752–760. doi: 10.1038/ni1084.
34. Bilsborough J, Leung DY, Mauer M, et al. IL-31 is associated with Cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):418–425. doi: 10.1016/j.jaci.2005.10.046.
35. Johannsson O, Liang Y, Marcusson JA, Reimert CM. Eosinophil cationic protein- and eosinophil-derived neurotoxin/eosinophil protein X-immunoreactive eosinophils in prurigo nodularis. *Arch Dermatol Res*. 2000;292(8):371–378. doi: 10.1007/s004030000142.
36. Kapp A. The role of eosinophil in pathogenesis of atopic dermatitis — eosinophil granule proteins as markers of disease activity. *Allergy*. 1993;48(1):1–5. doi: 10.1111/j.1398-9995.1993.tb02167.x.
37. Raap U, Goltz C, Deneka N, et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic dermatitis and modulates eosinophil functions compared with that seen in non-atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1268–1275. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.007.
38. Raap U, Werfel T, Goltz C, et al. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlates with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy*. 2006;61(12):1416–1418. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01210.x.
39. Raap U, Kapp A. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(5):419–424. doi: 10.1097/01.all.0000183111.78558.4d.
40. Remrod C, Lonne-Rahm S, Nordlind K. Study of substance P and its receptor neurokinin-1 in psoriasis and their relation to chronic stress and pruritus. *Arch Dermatol Res*. 2007;299(2):85–91. doi: 10.1007/s00403-007-0745-x.
41. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities — 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1099–1110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007.
42. Engebretsen KA, Linneberg A, Thuesen BH, et al. Xerosis is associated with asthma in men independent of atopic dermatitis and filaggrin gene mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1807–1815. doi: 10.1111/jdv.13051.
43. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1094–1102. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1566.

44. Howell MD, Kim BE, Boguniewicz M, Leung DYM. Modulation of filaggrin by Th2 cytokines in the skin of Atopic Dermatitis (AD). *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):S283.
45. Norman RA. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. *Dermatol Ther*. 2003;16(3):254–259. doi: 10.1046/j.1529-8019.2003.01635.x.
46. Fjellner B, Arnetz BB. Psychological predictors of pruritus during mental stress. *Acta Dermatol Venereol*. 1985;65(6):504–508.
47. Wahlgren CF. Pathophysiology of itching in urticaria and atopic dermatitis. *Allergy*. 1992;47(2 Pt 1):65–75. doi: 10.1111/j.1398-9995.1992.tb05091.x.
48. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 279–293. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
49. Yvette A. Tivoli, DO, Rubenstein RM. Pruritus. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009;2(7):30–36.
50. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т. и др. Дерматологические аспекты зуда // *Педиатрия* (Прил. к журн. *Consilium Medicum*). — 2018. — № 1. — С. 121–125. [Murashkin NN., Materikin AI, Ambarchyan ET, et al. Dermatologic aspects of pruritus. *Pediatrics* (Suppl. *Consilium Medicum*). 2018;1:121–125. (In Russ).] doi: 10.26442/2413-8460_2018.1.121-125.
51. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, et al. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients*. 2018;10(5):602. doi: 10.3390/nu10050602.
52. Kulczycka-Siennicka L, Cynkier A, Waszczykowska E, et al. The Role of Intereukin-31 in Pathogenesis of Itch and Its Intensity in a Course of Bullous Pemphigoid and Dermatitis Herpetiformis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5965492. doi: 10.1155/2017/5965492.
53. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. Management of Itch in Atopic Dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2): 71–86. doi: 10.1016/j.sder.2011.05.002.
54. Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69(2):173–117. doi: 10.1016/0091-6749(82)90096-3.
55. Leung DY, Harbeck R, Bina P, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest*. 1993; 92(3):1374–1380. doi: 10.1172/JCI116711.
56. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1337–1343. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.022.
57. Vilaplana J, Coll J, Trullas C, et al: Clinical and non-invasive evaluation of 12% ammonium lactate emulsion for the treatment of dry skin in atopic and non-atopic subjects. *Acta Derm Venereol*. 1992;72(1):28–33.
58. Patel T, Ishiui Y, Yosipovitch G. Menthol: a refreshing look at this ancient compound. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):873–878. doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.008.
59. Summey BT, Jr, Yosipovitch G. Pharmacologic advances in the systemic treatment of itch. *Dermatol Ther*. 2005;18(4):328–332. doi: 10.1111/j.1529-8019.2005.00035.x.
60. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy*. 2010;65(7):805–821. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.01995.x.
61. Wahlgren CF, Scheynius A, Hagermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1990; 70(4):323–329.
62. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet*. 1991;338(8760):137–140. doi: 10.1016/0140-6736(91)90134-b.
63. Rivard J, Lim HW. Ultraviolet phototherapy for pruritus. *Dermatol Ther*. 2005;18(4):344–354. doi: 10.1111/j.1529-8019.2005.00032.x.
64. Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, et al. Depression modulates pruritus perception: A study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med*. 1994; 56(1):36–40. doi: 10.1097/00006842-199401000-00005.
65. Wang F-P, Tang X-J, Wei C-Q, et al. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2018;90(2):190–198. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.01.016.
66. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142:1121–1130.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.018.
67. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto Ti. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(5):1375–1390. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.005.
68. Fukuyama T, Ganchingco JR, Mishra SK, et al. Janus kinase inhibitors display broad anti-itch properties: a possible link through the TRPV1 receptor. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):306–309. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.960.
69. Heil PM, Maurer D, Klein B, et al. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course — a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(12):990–998. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07497.x.
70. Schommer A, Matthies C, Petersen I, Augustin M. Effektivität einer Polidocanol–Harnstoff–Kombination bei trockener, juckender Haut. Ergebnisse einer methodisch geprüften Anwendungsbeobachtung. *Aktuelle Dermatologie*. 2007;33(01/02):33–38. doi: 10.1055/s-2006-945179.
71. Hauss H, Proppe A, Matthies C. Vergleichende Untersuchungen zur Behandlung von trockener, juckender Haut mit einer Zubereitung aus Harnstoff und Polidocanol sowie mit einer Linolsäure-haltigen Fettcreme. *Dermatosen in Beruf und Umwelt = Occupation and environment*. 1993;41(5):184–188.
72. Spoo J, Schliemann-Willers S, Elsner P. Evaluation of the antihistaminergic efficacy of STIMU-TEX® AS on iontophoretically induced histamine irritation by laser Doppler flowmetry. Test report. Available online: https://atopicbaby.ru/clinical_trials/stimu-tex-as-in-vivo-relief-of-histamine-related-symptoms. Accessed on June 20, 2020.
73. Мигачева Н.Б., Орлов Е.В., Чаплыгина С.И. и др. Инновационные средства ухода за кожей детей с атопическим дерматитом // *РМЖ*. — 2017. — № 19. — С. 1391–1395. [Migacheva NB, Orlov EV, Chaplygina SI, et al. Innovative skin care products for children with atopic dermatitis. *RMJ*. 2017;(19): 1391–1395. (In Russ).]
74. Ларькова И.А., Ревякина В.А., Кравцова П.О., Кувшинова Е.Д. Современные средства ухода за кожей в базисной терапии атопического дерматита у детей // *Педиатрия* (Прил. к журн. *Consilium Medicum*). — 2017. — № 1. — С. 86–88. [Larkova IA, Reviakina VA, Kravtsova PO, Kuvshinova ED. Modern means of skin care in the basic therapy of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* (Suppl. *Consilium Medicum*). 2017;1:86–88. (In Russ).]
75. Елисютина О.Г., Литовкина А.О., Феденко Е.С. Опыт использования современных средств по уходу за кожей серии Атопик® у детей с атопическим дерматитом // *Российский аллергологический журнал*. — 2017. — Т. 14. — № 2. — С. 76–81. [Elisyutina O.G., Litovkina A.O., Fedenko E.S. Experience of modern skin care series Atopic® using in atopic dermatitis children. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(2):76–81. (In Russ).]
76. Нурпеисов Т.Т., Беркинбаев С.Ф., Газалиева М.А., Хан В.В. Применение комплекса топических средств для лечения атопического дерматита у детей // *Вопросы практической педиатрии*. — 2017. — Т. 12. — № 5. — С. 73–77. [Nurpeisov TT, Berkinbaev SF, Gazaliev MA, Khan VV. Use of a complex of topic preparations for treatment of atopic dermatitis in children. *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii*. 2017;12(5):73–77. (In Russ).] doi: 10.20953/1817-7646-2017-5-73-77.