

УДК 616-009.613.7-02:616.5-056.3

О.М. Мочульська

Особливості патогенезу свербіжжю та протисвербіжної терапії в дітей з алергодерматозами (огляд літератури)

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 57-67; doi 10.15574/PP.2021.86.57

For citation: Mochulska OM. (2021). Features of pathogenesis of itch and anti-itch therapy in children with allergic dermatosis (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(86): 57-67. doi 10.15574/PP.2021.86.57

Алергодерматози є алергічними захворюваннями шкіри, найпоширеніші з яких: простий та алергічний контактні дерматити, атопічний дерматит, різні форми екземи, гостра й хронічна алергічна кропив'янка, набряк Квінке, токсикодермії, багатоформна ексудативна еритема (синдром Стівенса—Джонсона), гострий епідермальний некроліз (синдром Ласелла). Клінічний перебіг усіх алергодерматозів супроводжується свербіжжю, хоча ступінь вираженості його варіює залежно від нозології. Важливим напрямом терапії алергодерматозів є контроль над свербіжжю шкіри, який є провідним симптомом. Відповідно до міжнародних програмних документів EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) з лікування алергодерматозів, провідне місце посідає протисвербіжна терапія, яка потребує індивідуального підходу і щоденного спостереження за станом шкіри. Системна протисвербіжна терапія передбачає застосування таких лікарських засобів: антигістамінні, глюкокортикостероїди, мембраностабілізуючі (кромони), антагоністи лейкотрієнових рецепторів, анти-IgE препарати. Зовнішня протисвербіжна терапія полягає в місцевому застосуванні емолієнтів, топічних глюкокортикостероїдів, топічних інгібіторів кальциневрину, топічних антигістамінних, репаративних та епітеліалізуючих засобів.

Мета — підвищити обізнаність про особливості етіопатогенетично обґрунтованої протисвербіжної терапії при алергодерматозах у дітей.

Висновки. Лікування свербіжжю при алергодерматозах різнопланове, складне і багатоступеневе, потребує індивідуального підходу до кожного пацієнта і передбачає: контроль за довіллям з усунення алергенних і неалергенних факторів, фармакотерапію системну і місцеву, догляд за шкірою. Сучасна протисвербіжна терапія алергодерматозів має бути етіопатогенетичною і впливати на місцеві та системні механізми формування алергічного запалення зі свербіжжю, її слід проводити диференційовано з урахуванням стадії хвороби, фази запалення і ступеня вираженості шкірних проявів на основі раціонального використання лікарських засобів.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, алергія, алергодерматози, свербіж, протисвербіжна терапія.

Features of pathogenesis of itch and anti-itch therapy in children with allergic dermatosis (literature review)

O.M. Mochulska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Allergic dermatoses are allergic skin diseases, the most common of which are: simple and allergic contact dermatitis, atopic dermatitis, various forms of eczema, acute and chronic allergic urticaria, Quincke's edema, toxicodermias, multiforme exudative erythema (Stevens—Johnson syndrome), acute epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). The clinical course of all allergic dermatoses is accompanied by itch, although its severity varies depending on the nosology. An important focus of treatment of allergic dermatoses is to control of skin itch, as it is the leading symptom. According to the international program documents EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) in treatment of allergic dermatoses the leading place takes anti-itch therapy, which requires an individual approach and daily care of skin. Systemic anti-itch therapy includes using of the following drugs: antihistamines, glucocorticosteroids, membrane's stabilizers (kromons), leukotriene receptor antagonists, anti-IgE. External anti-itch therapy consists of local application of emollients, topical glucocorticosteroids, topical calcineurin inhibitors, topical antihistamines, reparants and epithelializing medications.

Purpose — to increase knowledge about features of etiopathogenetically-based anti-itch therapy of allergic dermatoses in children.

Conclusions. Treatment of itch of allergic dermatoses is diverse, complex and multi-stage, requires an individual approach to each patient, and includes: environmental control to eliminate allergenic and non-allergenic factors, systemic and local pharmacotherapy, skin care. Modern anti-itch therapy of allergic dermatoses should be etiopathogenetic and affect on local and system mechanisms of allergic inflammation with itch, it should be differentiated according to the stage of the disease, the phase of inflammation and the severity of skin manifestations and to be based on the rational use of drugs.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: children, allergy, allergic dermatoses, itch, anti-itch therapy.

Особенности патогенеза зуда и противозудной терапии у детей с алергодерматозами (обзор литературы)

O.H. Mochulska

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевського, Украина

Алергодерматозы являются аллергическими заболеваниями кожи, наиболее распространенные из которых: простой и аллергический контактный дерматит, атопический дерматит, различные формы экземы, острая и хроническая аллергическая крапивница, отек Квинке, токсикодермии, полиморфная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), острый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Клиническое течение всех алергодерматозов сопровождается зудом, хотя степень выраженности его варьирует в зависимости от нозологии. Важным направлением терапии алергодерматозов является контроль над зудом — ведущим симптомом. В соответствии с международными программными документами, EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) по лечению алергодерматозов, ведущее место занимает противозудная терапия, требующая индивидуального подхода и ежедневного наблюдения за состоянием кожи. Системная противозудная терапия предусматривает применение следующих лекарственных препаратов: антигистаминные, глюкокортикостероиды, мембраностабилизирующие (кромоны), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, анти-IgE препараты.

Наружная противозудная терапия заключается в местном применении эмолиентов, топических глюкокортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина, топических антигистаминных, репаративных и эпителизирующих средств.

Цель — повысить осведомленность об особенностях этиопатогенетически обоснованной противозудной терапии при аллергодерматозах у детей.

Выводы. Лечение зуда при аллергодерматозах разноплановое, сложное и многоступенчатое, требует индивидуального подхода к каждому пациенту, и включает: контроль над окружающей средой по устранению аллергенных и неаллергенных факторов, фармакотерапию системную и местную, уход за кожей. Современная противозудная терапия аллергодерматозов должна быть этиопатогенетической и влиять на местные и системные механизмы формирования аллергического воспаления с зудом, ее следует проводить дифференцированно с учетом стадии болезни, фазы воспаления и степени выраженности кожных проявлений на основе рационального применения лекарственных средств.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, аллергия, аллергодерматозы, зуд, противозудная терапия.

Вступ

Алергодерматози є алергічними захворюваннями шкіри, найбільш поширені з яких: простий та алергічний контактні дерматити, атопічний дерматит, різні форми екземи, гостра й хронічна алергічна кропив'янка, набряк Квінке, токсикодермії, багатоформна ексудативна еритема (синдром Стівенса—Джонсона), гострий епідермальний некроліз (синдром Лаелла) [2,5,9,11]. Клінічний перебіг усіх алергодерматозів супроводжується свербіжем, хоча ступінь вираженості його варіює залежно від нозології [1,3,4,6,8,12]. Важливим напрямом терапії алергодерматозів є контроль над свербіжем шкіри, який є провідним симптомом. Досить часто протисвербіжна терапія алергодерматозів є недостатньо ефективною, а в деяких випадках відмічається навіть резистентність до традиційної терапії. У зв'язку з цим вивчення та розуміння етіопатогенетичних механізмів свербіжу для призначення відповідної протисвербіжної терапії є особливо актуальним.

Мета роботи — підвищити обізнаність про особливості етіопатогенетично обґрунтованої протисвербіжної терапії при алергодерматозах у дітей.

Основним імунопатологічним механізмом розвитку алергодерматозів є зміна співвідношення між Т-лімфоцитами хелперами 1-го типу (Th1) і Т-лімфоцитами хелперами 2-го типу (Th2) на користь останніх, що призводить до зміни профілю цитокінової секреції, підвищеної продукції IgE, які фіксуються за допомогою Fc-фрагментів до специфічних рецепторів на мембранах опасистих клітин і базофілів. Антигени, проникаючи крізь епідерміс унаслідок зниження бар'єрної функції шкіри, захоплюються молекулами IgE, пов'язаними з рецепторами на клітинах Лангерганса. Дендритні клітини шкіри як антигенпрезентуючі ініціюють імунну відповідь шляхом розпізнавання антигену, його захоплення, процесинг і презентацію імунокомпетентним клітинам [1,5–7,10]. Клітини Лангерганса відіграють

ключову роль в ініціюванні каскаду імунних реакцій, забезпечують активацію внутрішньо-епідермальних Т-лімфоцитів і лімфоцитів регіонарних лімфатичних вузлів. Тимусний стромальний лімфопоетин, що продукується кератиноцитами, сприяє ініціації імунної відповіді, індукує міграцію клітин Лангерганса в лімфатичні вузли. Експресія клітинами Лангерганса рецепторів для IgE в осіб, схильних до алергії, забезпечує активну презентацію Т-лімфоцитам навіть мінімальної кількості антигену [2,6,9]. Запальні активовані дендритні клітини з шкіри мігрують у регіональні лімфатичні вузли, в яких відбувається подальша презентація антигену, взаємодія з Th0, які посилено диференціюються з Т-лімфоцитів хелперів недиференційованих (Th0) у Th2, а також взаємодія з В-лімфоцитами, їх активація і перетворення їх у плазмоцити, синтез IgE. Цитокіни фактора стовбурових клітин (SCF), фактора некрозу пухлин (TNF- α) і трансформуючого ростового фактора (TGF) забезпечують передачу сигналів з активованих клітин Лангерганса на Т-лімфоцити, ініціюючи поляризацію на Th2. Зростання синтезу Th2 пов'язане з підвищеною секрецією В-лімфоцитами IgE, а також із перевагою секреції інтерлейкінів IL-4, IL-5 і IL-13 [2,5,7,11]. Антитіла та сенсibilізовані лімфоцити повертаються до шкіри, фіксуються на мембранах опасистих клітин і базофілів, що зумовлює їх дегрануляцію, що проявляється клінічно симптомами алергічного запалення і свербіжу шкіри [1,6,9,12].

Гостре запалення шкіри при алергодерматозах пов'язане з активацією Th2 і їх цитокінів, переважанням синтезу IL-4, який є провідним цитокіном алергічної відповіді. Th2 активно залучені до патогенезу алергодерматозів, виробляють також IL-5, IL-9, IL-13 і IL-16. IL-5 посилює функцію і тривалість життя еозинофілів [1,7,10,11]. IL-4 стимулює проліферацію опасистих клітин, фібробластів, В-лімфоцитів, сприяє переключенню продукції імуноглобулінів на IgE ізотип і збільшенню його секреції, а інтерферон INF- γ , навпаки, пригнічує вказані

ефекти. IL-4 інгібує продукцію INF- γ і пригнічує диференціювання лімфоцитів у Th₁, спрямовуючи її за Th₂-типом. Крім того, IL-4 і IL-13 сприяють переключенню В-лімфоцитів на синтез IgE, з якими пов'язані основні прояви ранньої фази алергічної реакції негайного типу. Участь IL-4 у механізмах регуляції синтезу IgE залежить від джерела продукції самого цитокіну. IL-4, який продукується Th₂, регулює первинну імунну відповідь і стимулює секрецію В-лімфоцитами IgG і IgE [2,6,9,12]. IL-4 небезпечних клітин забезпечує регуляцію вторинної імунної відповіді. Кератоцити також можуть синтезувати IL-4. Ефекти його реалізуються через рецептори на Т- і В-лімфоцитах, небезпечних клітинах, макрофагах, клітинах Лангерганса та інших імунокомпетентних клітинах, що беруть участь в алергічному запаленні. Підтримання рівнів IgE, стимульованих IL-4, можуть здійснювати також IL-5 і IL-6 [1,6,7,10,11]. Моноцити периферичної крові є джерелом IgE-несучих епідермальних дендритних клітин, мігрованих хемокінів, цитокінів та інших медіаторів у шкіру в період загострення алергодерматозу. Активовані антигенпрезентуючі клітини вивільняють у великих кількостях толерогенний цитокін IL-10, який регулює баланс між Th₁- і Th₂-імунною відповіддю і індукує формування толерантності в імунній системі. IL-10 виділяється активованими Т-лімфоцитами, особливо Th₂, а також В-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами, кератиноцитами. IL-10, синтезований Th₂, пригнічує утворення Th₁. Зсув у бік Th₂ також спрямовується IL-4, TNF- β . У період загострення алергодерматозу в периферичній крові пацієнтів зростає вміст IL-3, IL-5 і еозинофільних хемокінів, що обумовлюють вихід еозинофілів із судинного русла і міграцію їх у запалену шкіру. Еозинофіли є фагоцитами, цитотоксичними клітинами алергічного запалення, які недовго циркулюють у крові і переходять у тканини. Відбувається інфільтрація шкіри небезпечними клітинами, лімфоцитами, еозинофілами, нейтрофілами, макрофагами. У хворих з алергією підвищена тривалість існування еозинофілів, що є ще однією з причин підтримки і прогресування хронічного алергічного запалення шкіри [1,6,7,9–11]. Активація небезпечних клітин і базофілів за участю IgE призводить до виділення біологічно активних речовин (гістаміну, серотоніну, простагландинів, лейкотрієнів, кінінів, протеаз), що викликають розвиток ранньої фази алергічної відпо-

віді. Гістамін проявляє хемотаксичний вплив на втягнення до запального процесу еозинофілів, стимулює активність НК-клітин, гальмує виділення IL-1, IL-2, TNF- α , проліферацію і цитотоксичність Т-лімфоцитів, підтримує синтез В-лімфоцитами IgE [2,8,10,12]. Антигенспецифічні Т-лімфоцити, активовані алергеном, запускають Т-лімфоцит залежну імунну відповідь. Виражена інфільтрація шкіри лімфоцитами, еозинофілами, макрофагами — характерна ознака тканин-специфічного алергічного запалення, в основі якого лежить Т-лімфоцит залежна відповідь. Секреція активованими лейкоцитами, тромбоцитами і ендотеліоцитами медіаторів, лізосомальних ферментів і продуктів метаболізму арахідонової кислоти (простагландинів, лейкотрієнів) призводить до пошкодження клітин і тканин та посилює запалення. У разі повторного потрапляння алергену розпізнають фіксовані на небезпечних клітинах антитіла, відбувається їх активація з вивільненням преформованих медіаторів алергії [1]. Клінічний ефект медіаторів — розширення судин, підвищення їх проникності, свербіж, тобто виникнення гострих проявів алергодерматозу [1,5–7].

Хронізація алергічного запалення супроводжується змінами цитокінового профілю, домінуюче значення мають Th₁ та їх цитокіни. Th₁-відповідь асоційована з реакціями гіперчутливості сповільненого типу. Основні медіатори — IL-2, IL-6, IL-8, INF- γ , а за тривалого перебігу шкірного процесу — також IL-3 і GM-CSF [1,6,7,10,11]. Під час пізньої фази алергічної відповіді спостерігається синтез і секреція протизапальних цитокінів IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, а також гіперпродукція простагландинів, лейкотрієнів, адгезивних молекул, еозинофільних білків, фактора активації тромбоцитів. IL-12, продукований антигенпрезентуючими клітинами, стимулює утворення Th₁, підвищує синтез INF- γ , який пригнічує утворення Th₂. INF- γ , синтезований НК-клітинами здатний спрямовувати імунну відповідь із Th₀ у бік Th₁ [7,9,10,12]. TNF- α є продуктом синтезу активованих макрофагів, опосередковує запальні реакції, особливо при інфекційних ускладненнях. TNF- α стимулює проліферацію В-лімфоцитів, індукує синтез IgG, стимулює синтез прозапальних цитокінів. Для хронічного запалення характерна інфільтрація шкіри нейтрофілами, еозинофілами, макрофагами. Збільшується кількість небезпечних клітин, які синтезують і секретують IL-4,

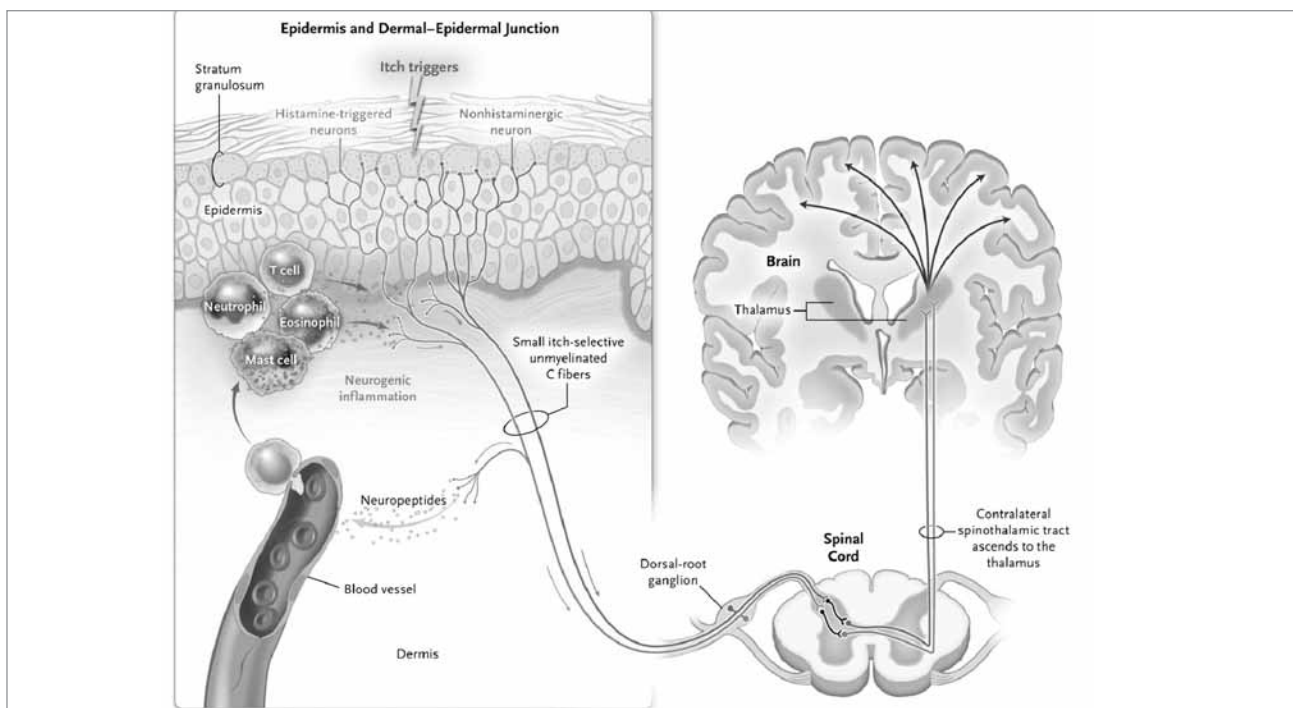


Рис. 1. Патогенез свербіжів від шкіри до мозку

що ініціює диференціювання і проліферацію Th2. Активовані Т-лімфоцити виявляються в епідермісі хворих на алергодерматоз як при гострому, так і при хронічному запаленні [1,5–7,10,11]. Тісна взаємодія між клітинами, які беруть участь у розвитку алергічного запалення і ремоделюванні структури епітеліального шкірного бар'єру, обумовлює пролонгування імунної відповіді і визначає безперервно-рецидивний перебіг шкірного процесу. Припускають, що аутоалергени, які вивільняються з пошкоджених тканин, можуть індукувати імунні реакції за участю опасистих клітин, базофілів, Т-лімфоцитів і IgE. Клінічний перебіг усіх алергодерматозів супроводжується свербіжем,

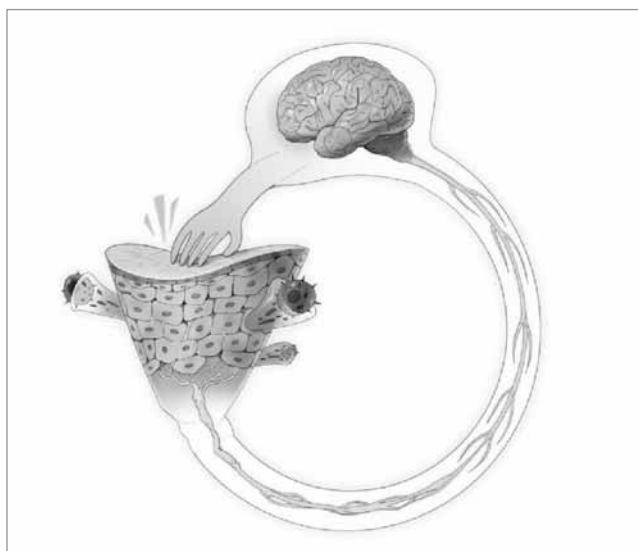


Рис. 2. Свербіж-розчісувальний цикл

хоча ступінь вираженості його варіює залежно від нозології (рис. 1).

В імунному запаленні шкіри при алергодерматозах беруть участь багато клітин: кератиноцити, епідермальні дендритні клітини (клітини Лангерганса, внутрішньоепідермальні макрофаги, гістіоцити), лімфоцити, гладкі клітини, а також тканинні еозинофіли, макрофаги [1,5–8,10,11]. В епідермісі хворих з алергодерматозами відмічається підвищена кількість клітин Лангерганса, які несуть IgE, і прозапальних дендритних епідермальних клітин, що експресують високоафінний рецептор для IgE [2,12]. Отримано дані про аномальну ендогенну продукцію кератиноцитами хемокінів і цитокінів у пацієнтів з алергодерматозами. Припускають, що дерегуляція і вивільнення цитокінів кератиноцитами може бути обумовлені інтенсивним свербіжем і розчісуванням шкіри. Постійна механічна стимуляція — одна з причин вивільнення клітинами епідермісу великої кількості прозапальних цитокінів, таких як TNF- α і IL-1 [1,6–9]. У результаті утворюється хибне коло: інтенсивний свербіж призводить до посилення запалення шкіри, а запалення — до пошкодження рогового шару і водно-жирової плівки зі збільшенням трансепідермальних втрат води, що призводять до сухості, лущення та свербіжів [3–5,7,9]. Усе наведене разом призводить до реалізації алергічного запалення з переважною локалізацією в шкірі. Кератиноцити в результаті апоптозу вивільняють прозапальні цитокі-

Основні медіатори, які беруть участь у патогенезі свербіж

Медіатор свербіж	Рецептори
Гістамін	Гістамінові рецептори (HR1, HR4), Протеазні рецептори (PAR)
Серотонін	Серотонінові рецептори (5HT2R)
Протеази (триптаза, калікреїни, катепсин)	Протеазні рецептори (PAR2, PAR4). Брадикінінові рецептори (B1R, B2R)
Лейкотрієни (LTB)	Лейкотрієнові рецептори (LTR)
Ацетилхолін	Нікотинергічні рецептори (nAChR) Мускаринергічні рецептори (mAChR)
Цитокіни (інтерлейкіни IL)	Цитокінові рецептори (IL)
Кініни	Лейкотрієнові рецептори (LTR)
Тахікініни (TXA)	Тахікінінові і нейрокінінові рецептори (NKR)
Нейрокінін А (NKA), нейрофічний фактор (BDNF), нейротрофіни (NT)	Нейрокінінові рецептори (NKR). Специфічні рецептори тирозин-кінази (Trk): TrkA (NGF), TrkB (NT-4, BDNF), TrkC (NT-3). Опіїдні рецептори
Субстанція Р (SP)	Нейрокінінові рецептори (NKR)
Кальцитонін-ген-зв'язаний пептид (CGRP)	Кальцитонін-ген-зв'язані рецептори (CGRP)
Кортикотропін (CRH) і проопіомеланокортин (POMC)	Рецептори кортикотропіну (CRH-R1, CRH-R2)
Ендоканабіоїди (CB)	Ендоканабіоїдні рецептори (CB1, CB2)
Ендотеліни (ET)	Ендотелінові рецептори (ETR)
Ендованілоїди	TRPV1,3-транзитний рецептор потенціалу ванілоїдних іонних каналів. Гістамінові рецептори (HR1, HR4)
Тимусний стромальний лімфопоетин (TSLP)	Рецептори тимусного стромального лімфопоетину (TSLPR)
Метаболічні ферменти, ліпофосфатидна кислота (LPA)	Рецептори ліпофосфатидної кислоти (LPAR)
Продукти оксидативного стресу	Рецептори TRPA1

ни, хемотоксичні фактори і стимулюють міграцію в епідерміс великої кількості Т-лімфоцитів, збільшення продукції IFN- γ і Fas-антигену в осередках ураження шкіри. Fas-антиген виконує функцію рецептора для сигналів апоптозу. Цитокіни продукуються активованими імуннокомпетентними клітинами, модулюють процесинг і презентацію антигенів, визначають тип імунної відповіді і характер запалення [1,3,4,6–8,10,11]. Таким чином, підтримує хронічний перебіг алергодерматозів і так званий свербіж-розчісувальний цикл, оскільки свербіж є постійним симптомом алергодерматозів (рис. 2).

Водночас не можна зводити патогенез алергодерматозів тільки до порушення імунних механізмів. Вони взаємопов'язані з неспецифічними механізмами. Клітини імунної системи мають рецептори для медіаторів нервової системи та проявляють модулюючу дію на них. Порушення вегетативної іннервації може призводити до модифікації імунної відповіді. Таким чином, у розвитку алергодерматозів беруть участь не тільки специфічні (імунні), але й неспецифічні (неімунні) механізми. Разом вони визначають своєрідність реакції шкіри на дію причинних факторів, що виражається в особливостях імунної відповіді та гіперреактивності шкіри [1,3,5,6,8,10].

Алергодерматози — мультифакторіальні захворювання, розвиток яких визначається

дією внутрішніх і зовнішніх факторів. Генетичні фактори, асоційовані з алергодерматозами, умовно поділяються на ті, що пошкоджують шкірний епідермальний бар'єр. Головним із цих факторів є модифікація білка філлагріну (мутації R501X і 2282del4), що призводить до раннього дебюту захворювання з тяжким персистуючим перебігом, порушення імунологічного бар'єру, дефіцит факторів вродженого, адаптивного імунітету (TSLP, IL-4/IL-13, TLR-2, IgE/Fc/RI) або до IgE аутореактивності, у дітей. У цей час доведено значення в розвитку алергодерматозів понад 20 генів (4, 5, 6, 7, 11, 14 хромосоми) і зв'язок з тією чи іншою ознакою атопії. Кожний з генетичних факторів підвищує ймовірність алергодерматозу, а їх комбінація призводить до високого ризику реалізації захворювання за участю факторів зовнішнього середовища [1,6,7,11]. Як тригерні фактори виступають алергени (харчові, побутові, пилкові, епідермальні, грибові, інфекційні), психоемоційні фактори, поллютанти, хімічні та синтетичні подразнювальні речовини. Останніми роками спостерігається суттєвий прогрес у розумінні фундаментальних імунних механізмів у розвитку алергодерматозів.

Клінічні прояви ураження шкіри при алергодерматозах надзвичайно різноманітні і залежать від віку, періоду перебігу захворювання, конституційних особливостей, стану реактив-

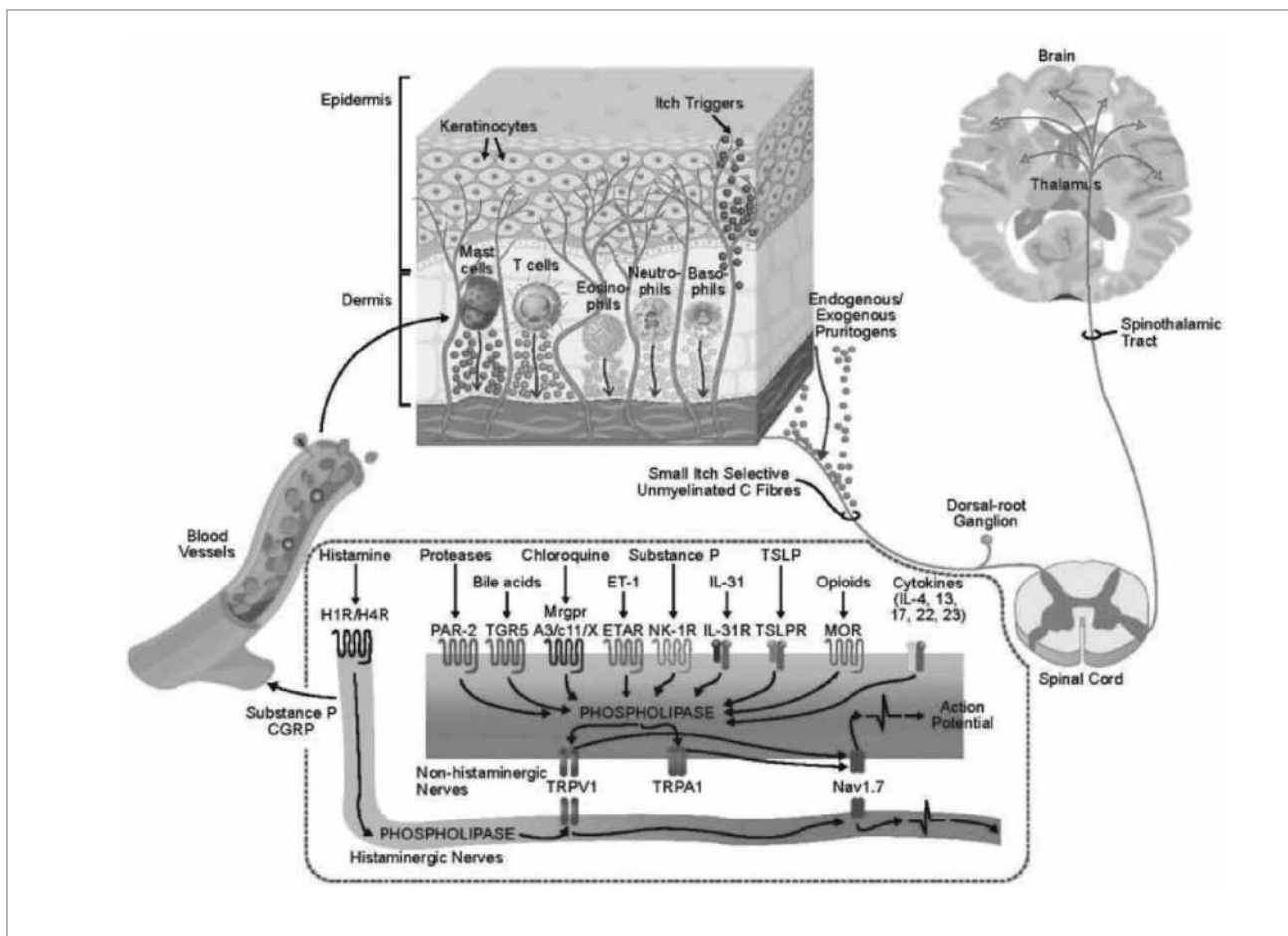


Рис. 3. Основні периферійні медіатори та нейронні схеми, які беруть участь у патогенезі свербіжу

ності організму [1,3,4,7,9,10,11]. **Свербіж шкіри** — ключовий симптом алергодерматозів (табл.).

Діти розчісують шкіру періодично протягом дня, але особливо ввечері і вночі. Свербіж порушує їх сон, викликає дратівливість і занепокоєння, впливаючи на якість життя дітей. Пацієнти з алергодерматозами мають знижений поріг свербіжу як наслідок сухості та гіперреактивності шкіри. Численні неспецифічні фактори (посилене потовиділення, ворсинчастий і синтетичний одяг, хімічні косметичні засоби догляду за шкірою) можуть ще більше провокувати і посилювати свербіж та розчухи [1,3,6,7,9,10].

Механізми свербіжу при алергодерматозах складні і не до кінця вивчені. Основні периферійні медіатори та нейронні схеми, які беруть участь у патогенезі свербіжу, відповідно до наведених вище, можна зобразити таким чином (рис. 3).

Алергеніндукований викид гістаміну з опастистих клітин шкіри не є єдиною причиною свербіжу. Це доводиться тим, що антигістамінні препарати повною мірою не контролюють свербіж у хворих з алергодерматозами. Дося-

гнення в області вивчення патогенетичних механізмів виникнення свербіжу значно розширили розуміння цього процесу і визначили нові можливості терапії. Так, гістамініндукований свербіж передається за допомогою стимуляції тонких немієлінованих нечутливих С-волокон, що характеризуються низькою швидкістю передачі імпульсів і великими площами іннервації за участю H₁- і H₄-рецепторів, тоді як протеазоіндукований свербіж асоціюється із залученням протеазоактивованих рецепторів (PAR) і чутливих С-волокон. До медіаторів, також залучених до патогенезу свербіжу при алергодерматозах, крім гістаміну, серотоніну і протеаз (триптаза, калікреїни, катепсин), відносяться лейкотрієни, ацетилхолін, цитокіни (інтерлейкіни IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, GM-CSF, IL-31, TNF-α, Е-селектин), кініни і тахікініни, нейротрофіни, нейрокініни, нейропептиди (нейрокінін, субстанція Р), ендоканабіоїди, ендотеліни, ендованілоїди, ейкозаноїди і протеїни еозинофілів, продукти оксидативного стресу та інші [1,6,7,9,11,12].

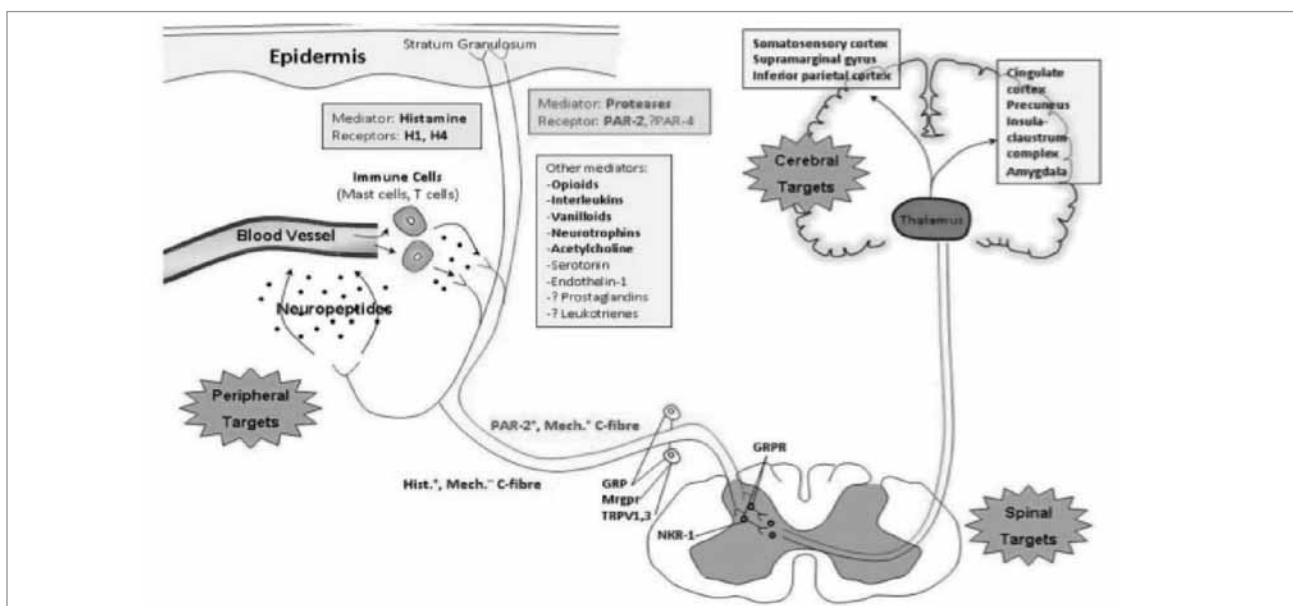


Рис. 4. Патогенетичні механізми свербіжів і потенційні мішені для протисвербіжної терапії (GRP-гастринвивільнений пептид, GRPR-гастринвивільнений пептидний рецептор, NKR-1-нейрокінінових рецептор 1, Mrgpr-Мас-пов'язаний G-протеїнспарений рецептор), TRPV1, 3-транзитний рецептор потенціалу ванілоїдних іонних каналів)

Незважаючи на значну кількість наукових праць, зберігаються труднощі над контролем свербіжів шкіри, який є провідним симптомом при алергодерматозах. Відповідно до міжнародних програмних документів ЕААСІ (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), ААААІ (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology), PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report) з лікування алергодерматозів, провідне місце посідає протисвербіжна терапія, яка потребує індивідуального підходу і щоденного спостереження за станом шкіри. Контроль над свербіжем при алергодерматозах — один із найважливіших лікувальних напрямів [3–5,8–10,12]. Розробляються потенційно нові препарати для цільової («target») терапії алергодерматозів з урахуванням провідного патогенетичного механізму свербіжів (рис. 2).

Системна протисвербіжна терапія передбачає застосування таких лікарських засобів: антигістамінні, глюкокортикостероїди, мембраностабілізуючі (кромони), антагоністи лейкотрієнових рецепторів, анти-IgE препарати [1–5,8].

Антигістамінні препарати (АГП) є базисними засобами для лікування свербіжів при алергодерматозах [1]. Існує три види рецепторів до гістаміну: H₁, H₂, H₃. Провідними патогенетичними препаратами протисвербіжної терапії алергодерматозів є АГП, їх ефект пов'язаний зі зворотною блокадою H₁-рецепторів за принципом конкуренції з гістаміном, що знижує вираженість симптомів, обумовлених гістаміном (гіперемія, наб-

ряк, свербіж) [1,7]. АГП мають мембрано стабілізуючу, протизапальну і протисвербіжну дію. У цей час застосовують АГП препаратів I, II та III генерації [2–5,8,10], курсами тривалістю 10–15 днів, повторними і/або зі зміною препаратів у разі потреби. АГП I генерації (діазолін, димедрол, перитол, піпольфен, супрастин, клемастин, фенкарол, тавегіл) легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр і спричинюють антихолінергічну дію із седативним ефектом, що краще усуває свербіж шкіри. Порушення сну, виражений свербіж шкіри є показанням до їх застосування [1,3,4,11]. АГП II генерації (терфенадин, лоратадин, цетиризин) є високоспідними до H₁-рецепторів, не проникають через гематоенцефалічний бар'єр, не спричиняють седативної дії, мають швидкий початок дії, тривалий терапевтичний ефект, не викликають розвитку тахіфілаксії. АГП II генерації найкращі для тривалого лікувального чи протирецидивного застосування [1,3,4,10,11]. АГП III генерації (левоцетиризин, фексофенадин, дезлоратадин) володіють набагато кращим профілем безпеки і є препаратами вибору за наявності поєднаної алергічної патології [3–5,9,12].

Неспецифічна гіпосенсибілізуюча терапія спрямована на швидше виведення алергену з організму, тому сприяє зменшенню свербіжів шкіри при алергодерматозах. Засоби неспецифічної гіпосенсибілізації — препарати кальцію (10% хлорид кальцію, 10% глюконат кальцію, внутрішньом'язово) і тіосульфату натрію (30% розчин) [1–4,9,10].

Глюкокортикостероїди (ГКС) є найсильнішими протизапальними засобами контролю за клінічним перебігом алергодерматозів, які впливають на різні ланки патогенезу при гострому і хронічному запаленні та свербіжі шкіри. ГКС проявляють виражений протизапальний, епідермостатичний, антипроліферативний, судинозвужувальний, місцевознеболювальний, протисвербіжний ефекти [2,5,7,8,11], діють на ранню і пізню фази алергічного запалення. Механізм протизапального і протисвербіжного ефекту ГКС полягає в блоkadі фосфоліпази А2, зниженні продукції лейкотрієнів, зв'язуванні біологічно-активних речовин у вогнищах запалення, зниженні чутливості нервових клітин до медіаторів алергії (гістаміну, серотоніну, протеаз, цитокінів) інгібуванні процесів імунологічного захисту, затримці епідермального мітозу, пригніченні проліферації фібробластів і синтезу колагену, еластину, відбувається виражений і тривалий ангіоспазм, гальмування розвитку сполучної тканин, знижується викид лізосомальних ферментів, зменшується міграція еозинофілів і проліферація Т-лімфоцитів, кількість клітин Лангерганса в шкірі. Висока ефективність ГКС обумовлена їх патогенетичною дією на три ланки алергічної запальної реакції (ексудацію, проліферацію, вторинну альтернацію). Системні ГКС (преднізолон, гідрокортизон, дексаметазон, бетаметазон, метилпреднізолон) застосовуються за неефективності АГП при вираженій гостроті, тяжкості й поширеності процесу, інтенсивному свербіжі шкіри [1,3–7]. Системні ГКС при алергодерматозах призначають короткими курсами, оскільки тривала терапія системними ГКС в загальнотерапевтичній практиці супроводжується численними побічними ефектами, такими як виразкові ураження травного каналу, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова супресія, розвиток синдрому Іценка-Кушинга, затримка росту дітей, гіпокальціємія зі зниження мінеральної щільності кісток та остеопороз, артеріальна гіпертензія, зниження толерантності до глюкози і гіперглікемія, надмірна маса тіла, вплив на внутрішньочерепний тиск, глаукома, катаракта, лімфопенія, бактеріальні та грибкові, вірусні інфекції [1–3,9–11].

Мембраностабілізуючі засоби, кротони (кромоглікат натрію, недокромил натрію) – антимедіаторні препарати широкого спектра дії. Кромони стабілізують мембрани опасистих клітин і гальмують надходження іонів кальцію

у клітини, унаслідок чого блокують розвиток алергічної реакції, зумовленої взаємодією антитіла з антигеном, а також усувають гемокоагуляційні порушення та порушення мікроциркуляції, зменшують свербіж шкіри. Мембраностабілізуючі препарати призначають для профілактичного лікування на тривалий термін протягом кількох місяців [3,4].

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст, зафірлукаст) можуть призначати як системну монотерапію, так у комбінації з іншими препаратами при алергодерматозах [1–3,5,9]. Лейкотрієни утворюються шляхом дегідратації та різних реакцій переносу з гідроперокси- і гідрокси-похідних жирних кислот, які є продуктами окиснення полієнових жирних кислот під дією ліпоксигенази, уперше виявлені в лейкоцитах, звідки й походить їх назва. Відомо 6 типів лейкотрієнів: А, В, С, D, E, F. Цистеїнові лейкотрієни (CysLT) -C4, -D4, -E4 переважно беруть участь у розвитку алергічної реакції та гіперреактивності. Ефекти CysLT опосередковуються рецепторами. Існує щонайменше два види таких рецепторів (підтипи 1 і 2). Рецептор до CysLT 1-го підтипу (CysLT1) як основний рецептор опосередковує ефекти алергії, виявлені в ключових клітинах запалення: еозинофілах, моноцитах і макрофагах, В-клітинах, плюрипотентних гемопоетичних стовбурових клітин. Рецептор до CysLT 2-го підтипу (CysLT2) виконує функції додаткового рецептора. Терапевтичний потенціал антагоністів рецепторів CysLT1 впливає з того, що навіть ГКС не здатні гальмувати ані синтез лейкотрієнів, ані експресію їх рецепторів, водночас вони є зручними в застосуванні, безпечними в разі тривалого лікування протягом декількох місяців і навіть років [1,4,6,7,10,12].

Анти-IgE-препарати (омалізумаб, дупілумаб) являють собою гуманізовані моноклональні антитіла проти IgE. Високоафінні FcεRI-рецептори реагують на наявність IgE, пов'язаних з алергенами, які розташовані на поверхні опасистих клітин і базофілів, унаслідок чого відбувається дегрануляція вищевказаних клітин і вивільнення медіаторів алергічного запалення гістаміну, серотоніну, лейкотрієнів, цитокінів. Анти-IgE-препарати нова група, їх застосування вірогідно зменшує клінічні прояви, частоту і тяжкість загострень. Анти-IgE-препарати зв'язуються з IgE, блокують високоафінні FcεRI-рецепторами, запобігають подальшому розвитку патологічного стану.

Доза залежить від концентрації IgE в крові (МО/мл) і маси пацієнта (кг) [1,3–7,9].

Зовнішня (місцева) протисвербіжна терапія полягає в місцевому застосуванні емолієнтів, топічних ГКС, топічних інгібіторів кальциневрину, топічних антигістамінних, репаративних та епітелізуючих засобів. Зовнішня терапія, відповідно до фази дермального синдрому, спрямовується на зменшення і усунення ознак запалення шкіри, відновлення водно-ліпідної плівки та підвищення бар'єрної функції шкіри, ліквідацію сухості і свербіжності, покращення мікроциркуляції та метаболізму шкіри, елімінацію біологічно активних речовин і деструктивних субстанцій, лікування та профілактику вторинної інфекції [1,3–5,7,9,10].

Слід обов'язково враховувати у виборі засобів для зовнішньої терапії алергодерматозів: стадію та клінічні прояви патологічного шкірного процесу, вік пацієнта, тривалість захворювання, попереднє лікування та його ефективність, місце нанесення препарату та метод його аплікації, властивості активних компонентів та основи засобу [1,5,8,10,11]. Різні лікарські форми для зовнішньої терапії необхідно застосовувати диференційовано залежно від гостроти та динаміки запалення шкіри. Залежно від лікарської форми випуску ефективність їх зростає в такій послідовності: лосьйон/аерозоль/розчин → гель → крем/паста → мазь. Лікування, як правило, починають із застосування речовин низької концентрації, що діють поверхнево (примочки, аерозолі, лосьйони, збовтувані суміші, розчини), потім використовують форми глибшої дії (пасти, олія, мазі, креми) із поступовим збільшенням їхньої концентрації [2–4,8,9].

Першочерговим моментом зовнішньої протисвербіжної терапії алергодерматозів є відновлення цілості рогового і водно-ліпідного шарів шкіри за допомогою поживних і зволожувальних засобів. Корнеотерапія — лікування, спрямоване на гідратацію і живлення шкіри із застосуванням емолієнтів [2–5,11]. Щоденний догляд за шкірою хворих дітей є надзвичайно важливим — очищення шкіри з використанням м'якої миючої основи, зменшує патологічні зміни в епідермісі, відновлює його функції і попереджає загострення хвороби [1,3,4,6,9,10]. Доцільно використовувати нетривалі (10 хв) прохолодні гігієнічні водні процедури температури 36,0°C із м'якою миючою основою рН 5,5 що не містить луку. Рекомендовані засоби дерматологічної косметики, як

мила, гелі, муси, адаптовані для очищення atopічної шкіри. Старанний догляд за шкірою дітей, які страждають на алергодерматози, шляхом очищення, живлення і зволоження, дає змогу захистити її від дії шкідливих факторів, оптимізувати водно-ліпідний баланс епідермісу, поліпшити стан шкірних покривів, істотно подовжити тривалість ремісії і поліпшити психосоматичний стан хворих. Найважливішою базовою частиною протисвербіжної терапії алергодерматозів є усунення сухості шкіри. Для цього застосовують емолієнти — індиферентні креми, мазі, лосьйони, масла, лікувальні гелі, мило, які очищають, живлять, підвищують еластичність, регенераторні й захисні властивості шкіри [1,3–5,8,10].

Емолієнти належать до лікарських засобів базової зовнішньої протисвербіжної терапії алергодерматозів, відновлюють і захищають роговий шар епідермісу, підтримують гідро-ліпідний баланс, попереджують транскутанну втрату води, сприяють зменшенню свербіжності [2–4,8]. Емолієнти застосовують тривало, із частими аплікаціями на шкіру до кількох разів на добу. На фармацевтичному ринку України для догляду за шкірою існують різні емолієнти гіпоалергенних лікувально-косметичних серій: «Ліпікар ЛяРошПосей» (Lipikar LaRochePosay), «Мустела Стел Атопія» (Mustela), «Емоліум» (Sanofi), «Авен Тріксер» (Avene), «А-Дерма екзомега» (A-Derma), «Топікрем» (Topicrem), «Вічі» (Vichy), «Ойлатум» (Oilatum), «Фрезідерм» (Frezy-Derm), «Урьяж ксероз» (Uriage), «Біодерма Атодерм» (Bioderma), «Локобейз ріпеа» (Locobase Ripea), «Атопра» (Atopra) [3–5,9–11]. Емолієнти застосовують самостійно в період ремісії, добре поєднуються з місцевою та системною терапією алергодерматозів при різних ступенях тяжкості, вони подовжують тривалість ремісії та попереджують рецидиви [1]. Дітям не варто носити синтетичний і шерстяний одяг безпосередньо на тілі, рекомендовано надавати перевагу натуральним безворсинчастим тканинам, використовувати гіпоалергенні пральні засоби для одягу, водночас гігієнічні водні процедури слід проводити щоденними, після чого наносити емолієнти [2,4,6,8,12].

Топічні глюкокортикостероїди мають найбільший протизапальний, протисвербіжний, епідермостатичний, антипроліферативний, судинозвужувальний, місцевознеболювальний ефект із впливом на різні ланки патогенезу алергії, що надає їм властивості контролювати

перебіг гострих і хронічних алергодерматозів [1,7,9]. Топічні ГКС діють як на ранню, так і на пізню фази алергічного запалення. Механізм дії ГКС полягає в блокаді фосфоліпази А₂, зниженні продукції лейкотрієнів, зв'язуванні біологічно активних речовин у вогнищах запалення, зниженні чутливості нервових клітин до гістаміну, інгібуванні процесів імунологічного захисту, затримці епідермального мітозу, пригніченні проліферації фібробластів і синтезу колагену, еластину, відбувається виражений і тривалий ангіоспазм, гальмування розвитку сполучної тканини, знижується викид лізосомальних ферментів, зменшується міграція еозинофілів і проліферація Т-лімфоцитів, кількість клітин Лангерганса в епідермісі. Клінічна ефективність топічних ГКС зумовлена дією на три ланки патогенезу алергічного запалення — ексудацію, проліферацію, вторинну альтернацію [2–5].

Європейська класифікація активності топічних ГКС, уперше запропонована Miller&Mun-go, виділяє чотири класи топічних ГКС відповідно до їх здатності викликати спазм судин шкіри, ступінь якої корелює з протизапальним і протисвербіжним ефектом, а також від концентрації діючої речовини та лікарської форми препарату [3,4,6,8,10,12]:

— слабкі (гідрокортизону ацетат, гідрокортизону бутират, алклометазону дипропіонат, метилпреднізолону ацепонат);

— помірні (бетаметазону валерат, флуметазон);

— сильні (бетаметазону дипропіонат, мометазону фураат, бетаметазону валерат мазь, флутиказон, триамцинолон, флуоцинолону ацетонід);

— дуже сильні (клобетазолу пропіонат, хальцинонід).

Торгові назви топічних ГКС: гідрокортизон, преднізолон, кутівейт, дермовейт, локоід, адвантан, елоком, апулен, фторокорт, флуцинар, кловейт, момедерм, молескін, акридерм, оксикорт, полькортолон, клобескін, сінафлан, афлодерм [2–4,7].

Топічні ГКС за хімічним походженням бувають фторованими й нефторованими. З метою зменшення ризику ускладнень у лікуванні топічними ГКС застосовують різні режими: безперервний, тандем-терапії або інтермітуючий, низхідної терапії за концепцією потужного старту, ступеневої аплікації, штрихової аплікації, спаринг-терапії. Необхідно ступенево призначати ГКС зі стартової терапії сильними, переходом

до помірних, потім до слабких із поступовою відміною і заміною на нестероїдні, наносити враховуючи циркадні ритми активації кори надниркових залоз у ранкові години. Тривалість курсу — у середньому 10–14 днів [2–4,8,9,11].

Найкращий клінічний ефект при алергодерматозах мають топічні ГКС, однак за умов неправильного їх застосування мають і значні побічні ефекти. Топічні шкірні ускладнення: активація умовно-патогенної флори, розвиток інфекційних уражень, стероїдна еритема, телеангіектазії, стероїдні акне, фолікуліт або розацеа, розвиток атрофії шкіри та стрій, пурпура, виникнення гіпертрихозу, гіпопигментації, фотосенсибілізації, порушення трофіки тканин і повільне загоєння ран, контактний дерматит. При високій біодоступності топічного ГКС, пролонгованого застосування на широкі ділянки шкіри та/або під оклюзійні пов'язки, зростає ризик виникнення системних побічних ефектів, зокрема, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова супресія, розвиток синдрому Іценка—Кушинга, затримка росту дітей, гіпокальціємія зі зниження мінеральної щільності кісток, остеопороз, артеріальна гіпертензія порушення толерантності до глюкози і гіперглікемія, надмірна маса тіла, вплив на внутрішньочерепний тиск, глаукома, катаракта, лімфопенія, бактеріальні та грибкові, вірусні інфекції [1,3–6,10].

Топічні інгібітори кальциневрину (ТІК) є засобами нестероїдної природи, мають протизапальну, протисвербіжну та імуномодулюючу дію. У цей час особливої актуальності набули ТІК (пімекролімус і такролімус), які використовують як нестероїдну протизапальну терапію алергодерматозів [1,2,6]. Механізми дії ТІК опосередковані через ланку Т-лімфоцитів, блокується каскад імунопатологічних реакцій, зв'язуючись зі специфічним цитоплазматичним білком імунофіліном, ТІК інгібують кальційзалежну фосфатазу кальциневрин, перешкоджають вивільненню прозапальних цитокінів [1,3,4,8]. ТІК мають дуже незначне системне всмоктування, саме тому немає обмежень загальної добової дози препарату, ділянок, площі поверхні шкіри та тривалості лікування. ТІК є засобами вибору протисвербіжної терапії алергодерматозів коли необхідно замінити топічні ГКС, за необхідності тривалої терапії, потреби застосування в інтертригінозних ділянках шкіри. Торгові назви ТІК: елідел, протопік, такропік [2–4,6,9,10].

Топічні антигістамінні препарати (АГП) мають помірний протиалергічний і протисвер-

біжний ефект при хронічних алергічних захворюваннях шкіри, але можуть успішно застосовуватися при гострих алергодерматозах (диметиден, дифенілгідрамін). Застосування АГП є патогенетично обґрунтованим, ефективним напрямом у терапії алергодерматозів, що обумовлено роллю гістаміну як основного медіатора алергічного запалення, блокуючою дією на гістамінові рецептори препаратів цієї групи. Торгові назви топічних АГП: псило-бальзам, феністил [1,5,6,8,10,11].

Репаранти, епітелізуючі лікарські засоби стимулюють процеси регенерації шкіри, виявляють анаболічну дію, стимулюють метаболічні процеси, протизапальну, антиоксидантну, антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, антибактеріальну, ранозагоювальну, антикоагулянтну, протисвербіжну, імуностимулюючу дію. Репаранти бувають синтетичного і природного походження [1,4,5,8,11], до них належать: гіалуронова кислота, пантенол, ланолін, вазелін, бджолиний віск, метилоксиметилурацил, гепарин, левоміцетин, лінетол, альтан, гепарин, мірамістин, цинк, срібло, вітаміни С, А, Е, D, бета-каротин, алое, каланхое, календула, живокіст, ромашка, обліпіха, шипшина, прополіс, подорожник. Торгові назви репаративів: клобаз, судокрем, деласкін, дермалекс, левомеколь,

локобейз ріпеа, бепантел, пантенол, дексапантенол, іхтіол, пантексин, боро плюс, фіто пантенол [2–4,6,9,10].

Висновки

Лікування свербіжності при алергодерматозах різнопланове, складне і багатоступеневе, потребує індивідуального підходу до кожного пацієнта і передбачає: контроль за довіллям щодо усунення алергенних і неалергенних факторів, фармакотерапію системну і місцеву, догляд за шкірою. Сучасна протисвербіжна терапія алергодерматозів має бути етіопатогенетичною і впливати на місцеві й системні механізми формування алергічного запалення зі свербіжем, її слід проводити диференційовано з урахуванням стадії хвороби, фази запалення і ступеня вираженості шкірних проявів на основі раціонального застосування лікарських засобів. Таким чином, вивчення і пошук шляхів удосконалення протисвербіжної терапії при алергодерматозах у дітей допоможе контролювати клінічний перебіг захворювання, зменшить інвалідизацію, сприятиме підвищенню якості життя.

Наведені в тексті препарати виключно для інформування читачів, не з метою реклами.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів

References/Література

1. Beltrani VS. (1998). Allergic Dermatoses. Medical Clinics of North America. 82 (5): 1105–1133. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712505704053>. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70405-3](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70405-3).
2. Dowling PJ, Kader R, Portnoy JM. (2019). COLA (Conferences On-Line Allergy) at 10 Years — Evolution of an Online Fellowship Curriculum. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 7 (8): 2568–2573. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219819305975>. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.06.025>.
3. Erickson S, Heul AV, Kim BS. (2021). New and emerging treatments for inflammatory itch. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 126 (1):13–20. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120620303914>. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.05.028>.
4. Fowler E, Yosipovitch G. (2019). Chronic itch management: therapies beyond those targeting the immune system. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 123 (2): 158–165. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120619300857>. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.01.016>.
5. Golpanian RS, Gonzalez JM, Yosipovitch G. (2020). Practical Approach for the Diagnosis and Treatment of Chronic Pruritus. The Journal for Nurse Practitioners. 16 (8): 590–596. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1555415520302531>. <https://doi.org/10.1016/j.nupra.2020.05.002>.
6. Katayama I, Izuwara K. (2017). Itch: Its perception and involvement in allergy. Allergology International. 66 (1): 1–2. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S132389301630168X>. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.11.004>.
7. Lee C-H. (2016). Immune regulation in pathophysiology and targeted therapy for itch in atopic dermatitis. Dermatologica Sinica. 34 (1): 1–5. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1027811715001123>. <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2015.10.002>.
8. Leung DY. (2019). Cutaneous allergy: control that itch-scratch cycle. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 123 (2): 115. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120619303928>. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.016>.
9. Nguyen V, Simon L, Jaqua E. (2016). Allergic Dermatoses. Primary Care: Clinics in Office Practice. 43 (3): 433–449. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454316300239>. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.04.011>.
10. Rees J. (2005). Itch: basic mechanisms and therapy. Journal of the American Academy of Dermatology. 52 (3): 543–544. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019096220403745>. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.09.045>.
11. Yang TL, Kim BS. (2019). Pruritus in allergy and immunology. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 144 (2): 353–360. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674919308280>. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.016>.
12. Yosipovitch G, Rosen Jordan Danie, Hashimoto T. (2018). Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 142 (5): 1375–1390. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674918313526>. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.005>.

Відомості про авторів:

Мочульська Оксана Миколаївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-0426-9715>.

Стаття надійшла до редакції 24.02.2021 р.; прийнята до друку 15.06.2021 р.