

Кожный зуд: патогенез, диагностика и лечение

В ходе телемоста-дискуссии обсуждалась проблема кожного зуда.

В мероприятии приняли участие доктор медицинских наук,

профессор Татьяна Викторовна Святенко (г. Днепр) и доктор медицинских наук,

профессор Олег Анатольевич Каденко (г. Хмельницкий).



Профессор Т.В. Святенко охарактеризовала зуд как крайне неприятный симптом, который способен провоцировать бессонницу, подавленность, раздражительность, потерю аппетита. В то же время на коже может не наблюдаться первичных морфологических элементов. Возможны вторичные элементы, например точечные или линейные экскориации, различные дисхромии кожи, лихенизации,

вторичные пигментации, а также так называемые полированные ногти. Может наблюдаться зуд не только кожи, но и слизистых оболочек (полость рта, уретра, влагалище).

Существует несколько теорий возникновения зуда.

По одной из них зуд является видоизмененным болевым ощущением, обусловленным слабым раздражением нервных окончаний в коже. Согласно второй зуд — это самостоятельный симптом, в формировании которого принимают участие нервные, гуморальные и сосудистые механизмы. Другие теории рассматривают зуд как реакцию вегетативной нервной системы или наследственное патологическое состояние. Существует также точка зрения, что в коже расположены отдельные специфические рецепторы зуда.

Каковы современные представления о патогенезе кожного зуда?



Профессор О.А. Каденко отметил два особо важных положения в новейшей гипотезе о патогенезе зуда: отсутствие универсального периферического медиатора зуда, а также активацию, сенсибилизацию и рост нервных окончаний, участвующих в формировании зуда, под влиянием разных медиаторов. Пусковым звеном возникновения зуда является действие прuritогена — механического, химического, термического или электрического стимулятора непосредственно зуда или его медиаторов. Прuritогены не являются универсальными для всех людей: игнорирование, адаптация или патологический ответ на конкретный прuritоген зависит от реакции центральной и периферической нервных систем. Патогенез острого и хронического (дольше 6 нед) зуда крайне сложен и включает участие нескольких популяций клеток (тучные клетки, кератиноциты, сенсорные нейроны, эозинофилы). Последние исследования подтвердили, что ощущение зуда возникает в свободных нервных окончаниях, содержащих нейропептиды, и передается демиелинизированными волокнами (так называемая нервная магистраль зуда). Такие волокна характеризуются низкой скоростью проведения возбуждения, большой площадью иннервации, высоким порогом возбуждения и отсутствием реакции на механические раздражители. Значительную роль в индукции зуда играют сенсорные волокна эпидермиса и дермы, которые взаимодействуют с кератиноцитами и воспалительными клетками (Т-лимфоцитами, эозинофилами, базофилами). В свою очередь, воспалительные клетки являются источниками прuritогенных медиаторов: фактора роста нервов (ФРН) и интерлейкина-31.

Прямой кишки или климактерической перестройкой половых органов. Зуд вульвы обычно возникает вследствие цистита, цервицита, опухолевого заболевания прямой кишки, сахарного диабета, приема контрацептивов или повышенной чувствительности к средствам гигиены. Эти два вида зуда также могут быть результатом нейропсихических и нейросексуальных расстройств.

Частая причина обращения пациентов к дерматологу — локализованный хронический интенсивный зуд волосистой части головы, который может быть ранним симптомом лимфогранулематоза. Также нередко встречающийся в практике персистирующий зуд вдоль медиальной границы лопаток называется парестетической ноталгией и рассматривается в качестве отдельной сенсорной невропатии.

Что происходит в коже при возникновении зуда?

Профессор О.А. Каденко вернулся к детальному рассмотрению патогенеза зуда, отметив важную роль тучных клеток, количество которых в коже при зудящих дерматозах резко увеличивается. Эти клетки высвобождают многочисленные медиаторы воспаления (гистамин, триптазу, протеогликаны, эйкозаноиды (простагландин D2), лейкотриены B4 и C4, интерлейкины 3, 4, 6, 9, 10). Способность тучных клеток провоцировать зуд реализуется не только посредством медиаторов, но и за счет ФРН, способствующего гиперплазии нервных волокон, особенно при хроническом зуде. Инактиваторами медиаторов тучных клеток являются антигистаминные препараты (АГП), антагонисты β-адренорецепторов, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты (циклоsporин). Источником гистамина — основного медиатора зуда — являются также базофилы, которые способны мигрировать из крови в ткани к месту воспаления.

Эозинофилы располагаются в непосредственной близости от периферических нервных волокон. При хронических зудящих дерматозах эти клетки высвобождают из своих гранул эозинофильный катионный белок, степень накопления которого в коже пропорциональна интенсивности зуда. Кроме того, эозинофилы — источник ФРН, уровень которого коррелирует с тяжестью атопического дерматита, и нейропептидов, в том числе вазоактивного интестинального пептида.

В патогенезе зуда также задействована субстанция Р, выделяющаяся из нервных окончаний и привлекающая в очаг воспаления провоспалительные клетки. Субстанция Р стимулирует тучные клетки и вызывает их дегрануляцию. На данный момент проводятся исследования антигистаминных свойств антагонистов рецепторов гонадолиберина-1 (предполагается, что субстанция Р взаимодействует именно с этими рецепторами).

Современные работы приписывают ведущую роль в формировании зуда интерлейкину-31. Уровень этого вещества в периферической крови прямо коррелирует с тяжестью атопического дерматита.

С какими патологическими состояниями, помимо различных соматических и психосоматических заболеваний, ассоциируется зуд?

Достаточно часто, отметила профессор Т.В. Святенко, кожный зуд является симптомом паранеоплазии. Он не только сопровождает злокачественные опухоли (болезнь Ходжкина, хронические лейкозы, синдром Сезари), но и может предшествовать им, возникая за несколько месяцев или лет до манифестации патологии. Генерализованный зуд наблюдается при многих системных нарушениях. Как правило, он имеет приступообразный характер, усиливаясь в вечернее и ночное время. Среди системных причин зуда — беременность; реакции на лекарственные препараты (барбитураты, антибиотики, кодеин, морфин, этанол, декстран, тубокурарин, контрацептивы); влияние различных видов терапии рака (химио-, рентгенотерапия или их комбинация); паразитарные инвазии (трихинеллез, онхоцеркоз, эхинококкоз); инфекционные заболевания (ветряная оспа, розеола); хроническая почечная недостаточность; болезни печени (обструкция желчных путей, первичный билиарный цирроз, внутрипеченочный холестаз); гематологические заболевания (лейкозы, миелопролиферативные заболевания, парапротеинемия, миелома, синдром гиперэозинофилии, дефицит железа, эритремии); эндокринная патология (гипер- и гипотиреозидизм, сахарный диабет, гипер- и гипопаратиреозидизм); неврологические расстройства (нарушения мозгового кровообращения, рассеянный склероз, невроз, психоз, истерии, депрессии, поражения периферических нервов,

постгерпетическая невралгия); синдром Шегрена; мастицитоз; ВИЧ-инфекция; злокачественные опухоли внутренних органов; психологические изменения; токсические воздействия (производственные, бытовые и медикаментозные).

К разновидностям генерализованного зуда относят также старческий, высотный и солнечный зуд кожи. Старческий зуд возникает у лиц старше 60 лет вследствие инволютивных процессов в коже, высотный — при подъеме на высоту свыше 7000 м над уровнем моря в результате раздражения барорецепторов, а солнечный является результатом фотосенсибилизации, особенно в условиях приема внутрь некоторых медикаментозных препаратов.

Какие специфические и неспецифические методы наружного лечения кожного зуда предлагает современная дерматология?

Профессор О.А. Каденко ответил, что местное лечение кожного зуда в ряде случаев может иметь определяющее значение и использоваться как монотерапия. Дополнительными аргументами в пользу назначения местной терапии являются неэффективность общих мероприятий, противопоказания к приему системных средств, а также повышение терапевтической результативности при использовании местного лечения в дополнение к системному. На протяжении всего существования дерматологии в различных источниках в качестве противозудных средств упоминаются цинк, камфора и ментол. Обсуждаются и новаторские методы лечения зуда. Например, противозудный эффект обнаружен у трициклического антидепрессанта доксепина при его назначении в форме 5% крема при атопическом и контактном дерматите, простом лишае, нумулярной экземе. Однако доксепин не лицензирован для местной терапии в странах Европы (кроме Великобритании).

При зуде, боли и дизестезиях применяются также местные анестетики (бензокаин, лидокаин, смесь прилокаина и лидокаина). Для терапии более обширных участков кожи используется полидоканол в концентрации 2-10%, часто в комбинации с 3% мочевиной. Эти препараты подавляют активность потенцированных натриевых каналов, уменьшая зуд любого генеза на короткое время.

Безусловно, высокой эффективностью в отношении зуда, отеков, инфильтрации и гиперемии кожи обладают топические кортикостероиды. Эти препараты угнетают высвобождение медиаторов воспаления, экссудацию, миграцию и пролиферацию клеток в зоне воспаления, вследствие чего реализуются вышеперечисленные эффекты. Топические кортикостероиды особенно эффективны, если зуд является следствием воспалительного дерматоза.

При правильном применении высоким противозудным потенциалом обладает также растительный алкалоид капсаицин (0,025% спиртовой раствор для лечения зуда волосистой части головы и 0,006% мазь для применения при зуде анальной области). Механизм влияния капсаицина заключается в прямом воздействии на полимодальные нервные волокна, угнетении нейропептидов и замедлении транспорта ФРН. Описано эффективное применение капсаицина в разных концентрациях при зуде на фоне лимфомы Ходжкина, грибковидного микоза, аквагенной крапивницы, атопического и контактного дерматита, плоского лишая, вульгарного псориаза и узлового пруриго.

Еще одной группой медикаментов, применяемой при зуде, являются ингибиторы кальциневрина (пимекролимус, такролимус). Эти вещества снижают выделение прuritогенных цитокинов (интерлейкин-2, фактор некроза опухолей). Кроме того, предполагается их прямое влияние на нейро-рецепторы. Выраженное уменьшение зуда и эритемы после применения ингибиторов кальциневрина наблюдалось при хронической экземе кистей рук, стероидиндуцированной розацеа, почечном зуде, хронической стероидрезистентной реакции «трансплантат против хозяина», склероатрофическом лишае гениталий. Оптимальные результаты были отмечены при комбинации обеих групп препаратов.

Накоплены сообщения о противозудном эффекте кремов, содержащих палмидрол, и раствора ацетилсалициловой кислоты.

Каковы особенности сбора анамнеза, осмотра и лабораторного обследования пациентов с кожным зудом?

Профессор Т.В. Святенко подтвердила, что зачастую правильно собранный анамнез существенно зуда играет решающую роль в установлении диагноза. Целесообразно выяснить ключевые моменты: начало (резкое, постепенное), течение (непрерывное, перемежающееся), характер (колющий, жгучий), длительность зуда, его локализацию, связь с деятельностью пациента (профессией, хобби), провоцирующие факторы (вода, физическая нагрузка, домашние животные и т. д.), недавние поездки и путешествия, анамнез половой жизни, психотравмирующие ситуации в недавнем прошлом. Важно также уточнить аллергический и медикаментозный анамнез.

При осмотре пациента с зудом особое внимание следует обратить на общие признаки (температуру, потливость, утомляемость, потерю веса), кожу (пигментацию, сухость, иктеричность, следы экскориаций), ногти (изменение окраски, дистрофии, онихолизис), глаза (экзофтальм, изменение окраски склер), психический статус (настроение, нарушения сна, галлюцинации, бред), а также тщательно изучить состояние эндокринной, кроветворной, пищеварительной, нервной и мочевой систем.

Предполагаемый лабораторный скрининг включает общий анализ крови; определение уровня железа, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, мочевины; концентрации тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина; определение наличия *Helicobacter pylori*; анализа кала на скрытую кровь, яйца паразитов; микологическое исследование соскоба кожи; аппликационные пробы.

Какие аппаратные методы лечения могут использоваться для лечения кожного зуда?

По мнению профессора Т.В. Каденко, перспективными в этой области являются фототерапия и афферентные методы. Лечение узкополосным ультрафиолетовым облучением эффективно при псориазе, atopическом дерматите, плоском лишае, Т-клеточной лимфоме, крапивнице, зуде на фоне хронической почечной недостаточности, болезни Ходжкина и обменных нарушений.

В некоторых исследованиях резистентный кожный зуд успешно купировался при помощи инвазивных методов, в частности плазмафереза, плазмасорбции, гемосорбции, альбуминового диализа, чрескожного или назобилиарного дренирования.

Механизм действия плазмафереза при atopическом дерматите и подобных заболеваниях заключается в экстракции из кровеносного русла интерлейкинов и циркулирующих иммунных комплексов, блокировании действия триггерного фактора и улучшении доступа других препаратов к месту поражения.

Какие медикаменты применяются для системного лечения кожного зуда?

Профессор Т.В. Святенко сообщила, что основу системной терапии кожного зуда составляют АГП. Могут использоваться и противосудорожные средства (габапентин в дозе 900–2700 мг/сут), имеющие высокую эффективность при нейропатическом, уремическом и холестатическом зуде, парестетической ноталгии; антагонисты опиоидных рецепторов (наллоксон, налтрексон 500–1000 мг/сут), применяемые при хронической крапивнице, atopическом дерматите, узловатом пруриго;

ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин 20 мг/сут, сертралин 75-100 мг/сут), преимущественно действующие на психогенный, паранеопластический и соматоформный зуд; тетра- и трициклические антидепрессанты (доксепин 50 мг перед сном – при ВИЧ-индуцированном зуде; амитриптилин 15-75 мг/сут – при зуде, обусловленном холестазаом, уреимией, неоплазиями; миртазапин 15-30 мг перед сном – в условиях ночного зуда); циклоспорин А – для облегчения зуда при atopическом дерматите; системные кортикостероиды.

Далее профессор Т. В. Святенко детально остановилась на АГП, являющихся одними из наиболее часто применяемых в мире лекарственных средств. Назначение АГП при лечении кожного зуда является обязательным, часто их комбинируют с другими медикаментами. Также возможно сочетание нескольких АГП, в том числе назначение седативных препаратов этой группы на ночь. Однако седативные АГП применяются только в виде короткого курса для облегчения ночных симптомов. Стандартные дозировки обычно малоэффективны при зуде, поэтому допустимо повышение дозы в 2-8 раз, а длительность терапии должна составлять не менее 4 нед, до полного купирования зуда. При прекращении лечения дозу АГП следует снижать очень медленно.

Для длительного применения (от 4-6 нед и дольше) рекомендуются цетиризин, дезлоратадин и левоцетиризин. К преимуществам молекулы цетиризина в дерматологической практике относят создание высокой концентрации в коже и блокаду H_1 -рецепторов, возможность применения высокодозовой терапии. В исследовании F.E. Simons и соавт. (2003) его применяли у грудных детей (2 р/сут по 0,25 мг/кг).

Наибольшая концентрация действующего вещества при использовании цетиризина наблюдается в межклеточном пространстве, в области H_1 -рецепторов. Поскольку через 24 ч после приема концентрация цетиризина в коже равна или превышает таковую в крови, этот препарат чрезвычайно эффективен, действует непосредственно на орган-мишень и не обладает органотоксичностью. Для цетиризина не характерны неблагоприятные лекарственные взаимодействия и кумуляция даже при длительном применении.

По данным FDA, цетиризин производства компании Dr. Reddy's (Цетрин) демонстрирует клиническую эквивалентность оригинальному препарату. Цетрин поставляется в страны Евросоюза и США, является популярным высокоэффективным препаратом с обширной доказательной базой и длительным опытом широкого медицинского применения (Гущин И.С., 2008).



Необходима ли психокоррекция при каждом зуде?

По словам профессора О.А. Каденко, украинские дерматологи часто недооценивают психастению, которая в различной степени характерна для всех хронических заболеваний и выражена при наличии кожного зуда. Психотерапия и психокоррекция способствуют улучшению контроля заболевания, прогноза и качества жизни пациентов. Одним из наиболее эффективных методов психокоррекции докладчик назвал так называемую обратную реконструкцию привычки. Полезным дополнительным инструментом в терапии хронического зуда являются релаксационные методики и образовательные программы.

Підготувела **Лариса Стрильчук**



ДАЙДЖЕСТ

АЛЕРГОЛОГІЯ

Антигистаминный препарат может использоваться в лечении ВГС

Согласно данным исследования, опубликованным в журнале Science Translational Medicine, антигистаминный препарат хлорциклина гидрохлорид (CCZ) препятствует развитию вирусного гепатита С (ВГС).

Группой специалистов из Национального института здоровья (США) и Университета Хиросимы (Япония) был протестирован ряд лекарственных средств, одобренных Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), с точки зрения их эффективности в борьбе с ВГС. Исследователи отметили, что препараты, в числе которых противоопухолевые средства эрлотиниб и дазатиниб, гиполипидемический препарат эзетимиб и феррохин, использующийся в терапии малярии, продемонстрировали противовирусную активность, однако CCZ был эффективнее остальных в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo*.

Ученые установили, что CCZ блокирует проникновение вируса в клетки гепатомы и первичные гепатоциты человека, трансплантированные лабораторным мышам. Антигистаминный препарат активно ингибировал вирус гепатита С (HCV) генотипов 1b и 2a, при этом в течение периода лечения (4 и 6 нед) не было зафиксировано существенных токсических эффектов CCZ, а также развития устойчивости вируса к данному лекарственному средству. Исследователи обнаружили явление синергизма CCZ и стандартных противовирусных лекарственных средств (рибавирина, интерферона α , телупревира, боцепревира, софосбувира, даклатасвира, циклоспорина А), что указывает на возможность его использования в тандеме с существующими методами лечения ВГС. Ученые также отметили, что комбинированная терапия хронических форм HCV-инфекции снижает риск развития мутаций вируса, определяющих устойчивость к терапии.

Ведущий автор исследования J. Liang считает, что CCZ может использоваться в сочетании с другими препаратами для лечения всех стадий HCV-инфекции, что потенциально представляется особенно ценным у пациентов с прогрессирующим заболеванием, нуждающихся в пересадке печени. Кроме того, J. Liang отметил, что теоретически CCZ может предотвратить повторное инфицирование во время трансплантации, так как блокирует внедрение вируса в клетки.

Это открытие является значимым прорывом в поиске эффективных и доступных методов лечения ВГС – заболевания, отмечающегося приблизительно у 185 млн человек во всем мире. Препарат CCZ может стать доступной альтернативой дорогостоящим медикаментам, особенно в странах с низким уровнем экономического развития. Поскольку полученные данные основаны лишь на лабораторных испытаниях, об эффективности хлорциклзина в лечении людей говорить рано. В настоящее время исследователи планируют продолжить клинические испытания препарата.

Влияние на нервные окончания поможет в борьбе с БА

Специалисты из Бостонской детской больницы, Женского госпиталя Бригхэма и Гарвардской медицинской школы (США) сообщили об альтернативном подходе к контролю симптомов БА: влиянии на некоторые чувствительные нервные окончания легких, способствующие развитию аллергического воспаления. Согласно данным, опубликованным в журнале *Neuron*, специализированные сенсорные нейроны – ноцицепторы – не только активируются аллергическим воспалением, но и усиливают иммунный ответ. Когда у лабораторных мышей со смоделированной БА была выборочно подавлена активность нейронов, уменьшились проявления воспаления и спазма гладкой мускулатуры бронхов.

Ноцицепторы – первый компонент кашлевой рефлекторной дуги. Данная группа рецепторов реагирует главным образом на термическую и механическую стимуляцию (частицы пыли, химические раздражители, аллергены). Известно, что для БА характерно повышение возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов, однако ранее не предполагалось их влияние на аллергическое воспаление.

Инновационный метод, прерывающий порочный круг нейроиммунных сигналов, перспективен в качестве модифицирующей терапии и значительно отличается от любого из имеющихся в настоящее время вариантов лечения БА. Исследовательская группа под руководством профессора S. Talbot протестировала стратегию селективного блокирования активности ноцицепторов у лабораторных грызунов, используя экспериментальный препарат QX-314. Ученые индуцировали БА у мышей, подвергая их воздействию различных аллергенов (пылевых клещей, овальбумина), а затем при помощи небулайзера вводили QX-314. Стимуляция аллергенами приводила к высвобождению нейропептидов ноцицепторами. ИЛ-5 активировал продукцию вазоактивного интестинального пептида. Последний, в свою очередь, дополнительно стимулировал воспалительную реакцию, создавая нейроиммунную петлю обратной связи – причину воспалительного процесса в легких и усугубления симптомов БА. Применение QX-314 способствовало значительному регрессу воспалительного процесса и уменьшению бронхоспазма. QX-314 химически схож с местным анестетиком лидокаином, но модифицирован таким образом, чтобы специфически воздействовать на ноцицепторы. QX-314 проникает в клетки, проходя через большие поры TRP-каналов, которые выборочно присутствуют в ноцицепторах и активируются при воспалении. Препарат остается внутри клетки в течение длительного времени, не попадая в кровоток. Исследователи полагают, что такое свойство увеличит продолжительность действия лекарственного средства и ограничит побочные эффекты.

Ученые считают полученные результаты впечатляющими. В настоящее время они заняты разработкой новых, более мощных версий QX-314, чтобы повысить его безопасность, одновременно сохранив и даже усилив полезные свойства. Исследователи также пытаются определить эффективность экспериментального препарата в лечении других аллергических заболеваний.

He S., Lin B., Chu V. et al. Repurposing of the antihistamine chlorcyclizine and related compounds for treatment of hepatitis C virus infection. *Science Translational Medicine*; doi: 10.1126/scitranslmed.3010286

Targeting Nerve Endings to Curb Allergic Asthma. EurekAlert, 2015 June 25.

Підготувала **Дар'я Коваленко**