УДК 616.516-036.1-08-039.76:577.245

СВЕРБІЖ — ЦЕ НЕ ТІЛЬКИ АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ

Л. Д. Калюжна, А. В. Петренко
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Резюме. Медіатори свербежу діють як периферійно (гістамін, протеази), так і центрально (опіоїди). Існує схожість між свербежем та біллю, включаючи активацію багаточисельних областей мозку та суміжних нейромедіаторів. Нейропептиди секретуються з нервових волоконець та в результаті деяких імунологічних ефектів. Свербіж є домінуючим симптомом захворювань шкіри, майже всі запальні захворювання шкіри асоційовані із свербежем. На сьогодні лікарі зосередились на можливості майже одного дерматозу із ознаками свербежу — на атопічному дерматиті. Разом з тим, діапазон захворювань як дерматологічних, так і системних, які супроводжуються свербежем, значно ширший і потребує звертання до суміжних спеціалістів, в ряді випадків вимагають детального обстеження у ревматолога, нефролога, психіатра, невролога, онколога, гематолога, ендокринолога. В більшості підтвердженням діагнозу може бути патогістологічне обстеження шкіри. Саме такий підхід визначає грамотну тактику і виступає обґрунтуванням міждисциплінарного діагнозу та лікування.

Ключові слова: свербіж, медіатори, захворювання шкіри, атопічний дерматит, нейропептиди.

Л. Д. Калюжна
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Кафедра дерматовенерології
Д. мед. н., професор,
32, вул. Богатирська, Київ, 04209, Україна
lidia.derm@gmail.com

Астма та Алергія, 2020, № 4, С. 48–52.

***Pruritus* — свербіж** (від латинського *prurire «чухати»)* визначають як неприємне шкірне відчуття, що спрямовано на бажання розчісувати шкіру, та яке може бути як генералізованим, так і локалізованим. Свербіж є дерматологічним симптомом, головним чином він виникає при первинних захворюваннях шкіри, але також може бути симптомом різних системних захворювань. Свербіж відчувається тільки в шкірі, на відміну від болю, що виникає в різних частинах організму [8]. Проблема механізму свербежу і по сьогодні залишається значущим питанням патофізіології. Зазвичай, вивчення механізму виникнення свербежу проводять в трьох напрямках: акцент на подразниках, рецепторах та на периферичних нервах. Існує думка, що свербіж можна розглядати як біль в мініатюрі, однак при поступовому зменшенні больового подразника відчуття болю просто слабшає, а потім і зовсім зникає без виникнення будь-якого відчуття свербежу. Незважаючи на наявність деякого антагонізму між біллю та свербежем в нормальних умовах, феномени периферичної та центральної схильності до свербежу та болю помітно схожі [11]. Заслуговує уваги наступна думка — «свербіж за своєю інтенсивністю може дійсно перевищувати біль, та він, безумовно, є незвичним відчуттям». Клініцист може з цим погодитись, коли він спостерігає низку клінічних випадків, при яких відзначається так званий біопсуючий свербіж, коли травматизація шкіри при розчухуванні, саме відчуттям болю, на деякий час знижує у хворого нестерпне відчуття постійного свербежу.

Рецептори свербежу розміщені тільки в шкірі та слизових оболонках. Утворення, що проводять сигнал свербежу, локалізуються в місці дермально-епідермального з'єднання. Частка С-волокон, яка проводять сигнал свербежу, складає тільки 5 % серед нервових закінчень в шкірі. Разом з тим, в реалізації свербежу мають значення і ендогенні речовини, які здатні його провокувати. До них належать: аміни (гістамін), протеази, опіоїди, метаболіти ліпідного обміну (простагландіни, лейкотрієни), нейропептиди, цитокіни, фактори росту нервових клітин. Після різних неспецифічних тригерних факторів, також після розчухування, вільні нервові закінчення в шкірі визволяють нейропептиди. При цьому в якості медіаторів свербежу виступають: аміни (гістамін), нейропептиди, протеази, опіоїдні пептиди, ейкозаноїди, цитокіни, інтерферон гамма, нейротропін, еозинофіли, базофіли [9]. Такий складний та різноманітний механізм реалізації свербежу робить вкрай принциповим пошук реальних його інгібіторів. У 20 волонтерів викликали запалення шкіри за допомогою аплікації розчину сульфату лоуріла 2 %. Негістамінергічний свербіж викликали тертям шкіри. Автори показали, що свербіж на шкірі із запаленням сприймається хворими значно інтенсивніше [1, 7].

© Калюжна Л. Д., Петренко А. В., 2020
www.search.crossref.org
DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-48-52

Деякі автори припускали, що визволення гістаміну виступає головною причиною виникнення свербежу. Однак, при перерахуванні на молекулярну концентрацію протеїназа виявилась в 200 разів більш активною, ніж гістамін. Одна з найбільш активних протеїназ — папаїн — викликає свербіж без будь-яких ознак гіперемії та наявності міхура. Протеїнази можуть визволятись з наступних відомих джерел: епідермальних клітин, еритроцитів та клітинних інфільтратів шкіри. В інфільтрованій пошкодженій шкірі свербіж може бути зумовленим наявністю протеаз, які вивільняються бактеріальною та грибковою флорою. Деякі речовини, що вивільняють гістамін, активують протеази. Протеази не впливають на глибоко розміщені нервові стовбури. Місця свербежу являють собою ділянки шкіри з підвищеною кількістю тонких вільних закінчень, які розміщені в субепідермальному шарі та в самому епідермісі. Таким чином, органами шкірної чутливості можуть слугувати вільні нервові закінчення, до більшості з яких відносять тонкі безм'якотні нерви [10].

Крім безпосередньої стимуляції свербежу такими медіаторами, як гістамін, існує два головних механізми, які провокують свербіж при патофізіологічному стані. Такими є периферична та центральна сенсибілізація. Група сенсибілізаторів свербежу включає простагландіни, інтерлейкіни, нейротрофіни та фактор росту нервів. Пруритогенною дією володіють три інтерлейкіни: ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-6. В експерименті показано, що ІЛ-2 викликає свербіж шляхом активації чутливої до гістаміну, брадикініну та капсацину популяції С-волокон шкіри. Свербіж, що викликаний ІЛ-2, не реагує ні на антигістамінні, ні на нестероїдні протизапальні препарати. До сьогодні не встановлено, чи активізується свербіж безпосередньо рецепторами або реалізується опосередковано, через опасисті та ендотеліальні клітини [5, 6]. Біологічна мета свербежу — шляхом розчухування відсторонити дію пруритогенів.

Свербіж може бути симптомом системних захворювань, що приблизно складає від 10 % до 50 % серед хворих, які страждають на свербіж. До системних захворювань відносять метаболічні розлади, гематологічні захворювання, онкологічні захворювання, ускладнення медикаментозної терапії, нейропсихічні розлади. У деяких хворих свербіж може бути при відсутності ознак змін на шкірі [2].

Не існує єдиної класифікації свербежу, яка б враховувала його клінічні прояви та патофізіологічні механізми. В 2005 р. відбувся Міжнародний Форум вивчення свербежу, в цьому ж році затвердили і Перші Настанови з лікування свербежу, а в 2007 р. — першу міжнародну класифікацію. Згідно цих рекомендацій до хронічного свербежу відносять свербіж, який існує більш за 6 тижнів. В теперішній час частота хронічного свербежу в популяції складає 8,4 % серед 40 000 населення в Норвегії (у жінок свербіж відзначали частіше — 9,2 %, ніж у чоловіків — 7,5 %), а серед 200 дорослих в Германії свербіж виявлений у 13,9 %. Серед дерматологічних хворих переважно скаржаться на свербіж: при псоріазі — 87 % пацієнтів, при атопічному дерматиті та кропив'янці — 100 % осіб. При захворюваннях внутрішніх органів свербіж відзначається за наступною частотою: при хворобах нирок з уремією — в 10–70 %, при захворюваннях печінки — в 15–100 % випадків.

Розрізняють нейроанатомічну та клінічну класифікації свербежу [8]. Нейроанатомічна класифікація свербежу враховує головні можливі причини свербежу:

1. пруритоцептивний свербіж: свербіж, реалізований в шкірі;
2. нейропатичний: в результаті змін периферічних нервів;
3. нейрогенний: медіатори реалізують свербіж в центральній нервовій системі без пошкодження нервів;
4. психогенний.

Дана клінічна класифікація побудована на особливостях клінічної картини захворювання, анамнезі, наявності інших хронічних захворювань. Таким чином, розрізняють:

1. діагноз, що заснований на клінічній картині (свербіж первинно запальної шкіри, свербіж первинно незапальної шкіри, свербіж із хронічними вторинними екскоріаціями);
2. діагноз, що заснований на можливих захворюваннях. В цій підгрупі хронічного свербежу можуть бути: дерматологічні захворювання; системні захворювання; неврологічні захворювання; психосоматичні/психогенні захворювання; змішані та інші (з невідомими причинами) (рис. 1).

Рис. 1. Х-ра С., 18 років. Д-з: невротичні екскоріації.

Дівчина хворіє з 14-річного віку, що співпало із статевим дозріванням і появою менструацій. З'явились постійні скарги на сильний свербіж, який посилювався після емоційного напруження. Мати звернула увагу на психологічні неадекватні реакції, на бажання бути в центрі уваги в родині та серед друзів, постійно звертаючи увагу оточуючих на тяжкий стан шкіри. При консультації психіатра був встановлений діагноз депресивно-маніакального синдрому. Дерматологи припускали наступні діагнози: алергічний дерматит, лікування якого не дало ніякого результату; неодноразово припускали сверблячку, але призначена протипаразитарна терапія була без ефекту. При консультуванні звернула на себе увагу зосередженість на хворобі, наявність екскоріацій на незапальній шкірі, присутність їх тільки в ділянках доступних для розчухування рукою (так, на шкірі спини це була міжлопаткова ділянка — тільки там, де могла хвора дотягнутись рукою).

DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-48-52
ISSN 2307-3373

Системні захворювання переважно супроводжуються генералізованим свербежем. Досить часто саме нестерпний свербіж примушує хворого звернутись до лікаря. Систематика хронічного генералізованого свербежу, який супроводжує тяжкі захворювання, відокремлює наступні групи патологій: метаболічні та ендокринні розлади (в тому числі часто гіпертиреоїдізм), хронічна ниркова недостатність, гематологічні захворювання, паразитарні інфекції, медикаментозні реакції. Іноді вагітність супроводжується нестерпним хронічним свербежем.

Особливої уваги заслуговує проблема — онкозахворювання та свербіж [7]. Тяжкий, резистентний до терапії свербіж може бути однією з перших ознак таких онкологічних процесів, як хвороба Ходжкіна, Т-клітинна лімфома шкіри, пухлина центральної нервової системи, прихована (окультна) карцинома (рис. 2).

До групи системних захворювань, що супроводжуються свербежем, безумовно, необхідно віднести психіатричний / психогенний свербіж, СНІД. Досить часто на прийомі у дерматолога виявляються особи без об'єктивних змін шкіри, із безумовними лінійними та точковими екскоріаціями, із скаргами на постійний свербіж. Зазвичай це пацієнти похилого віку, у яких діагноз — сенільний свербіж, який пов'язаний із віковою сухістю шкіри, із порушенням ліпідної мантії шкіри.

І, нарешті, головну групу патологічних станів, які супроводжуються свербежем, іноді нестерпним, складає низка дерматологічних захворювань. Відомо, що перебіг деяких паразитарних захворювань проходить із свербежем: сверблячка, педикульоз, артроподні кліщі, шистосомальний церкаріальний дерматит [4]. При цих патологіях свербіж проходить після вилікування основного захворювання.

Однак, при запальних захворюваннях шкіри свербіж зазвичай стійкий. До таких захворювань відносять: атопічний дерматит, алергічний контактний дерматит, червоний плескатий лишай, простий хронічний ліхен, кропив'янка, вузловате пруриго, бульозні захворювання (дерматит Дюрінга, бульозний пемфігоїд), еозинофільний пустульозний фолікуліт, медикаментозні реакції, мастоцитоз, псоріаз, парапсоріаз, хвороба Девержі, сверблячі папули у вагітних [3, 8]. Крім того, свербежем відзначається перебіг інфекцій шкіри — бактеріальні, вірусні та грибкові; неопластичних захворювань — Т-клітинна лімфома шкіри; генетичних захворювань — хвороба Дар'є, хвороба Хейлі-Хейлі; запальний лінійний верукозний епідермальний невус; а також низка інших захворювань шкіри — ксероз, сенільний свербіж, аногенітальний свербіж, первинний амілоїдоз шкіри, посттравматичний та постопіковий свербіж, сверблячі рубці, аквагенний свербіж (рис. 3).

Серед дерматологічних захворювань із нестерпним свербежем, який відзначається в 100 % випадків, слід відзначити атопічний дерматит та кропив'янку. Відомо, що саме нестерпний свербіж є провідним симптомом атопічного дерматиту (рис. 4). По-перше, саме це, перш за все, приводить хворого до лікаря, а, по-друге, наявність постійного свербежу допомогає лікарю визначитись з колом захворювань для проведення диференційної діагностики. В останні роки показано, що при атопічному дерматиті змінена кількість нервових волоконець в шкірі, тобто збільшена кількість чутливих волокон та зменшена — адренергічних самостійних волокон, що визначає роль первинних аферентних та автономних нервових волокон в патофізіології свербежу. Самостійні нервові закінчення розміщені в дермі, кровоносних судинах, артеріовенозних анастомозах, лімфатичних судинах, волосяних фолікулах, в стимулюючих імунних клітинах через нейротрансмітери. Нижня частина довгас-

Рис. 2. Х-й С, 56 років. Д-з: Т-клітинна лімфома шкіри, еритродермічна стадія.

Хворіє на протязі 5 років, коли почав турбувати свербіж шкіри тулуба та кінцівок. Спочатку шкіра здавалась незміненою, але з часом з'явилось почервоніння та інфільтрація. Діагнози — мікробна екзема, парапсоріаз, сверблячка, пруриго. При консультуванні клінічно було припущення наявності лімфоми шкіри і призначене патогістологічне обстеження. Діагноз був підтверджений: Т-клітинна лімфома шкіри.

Рис. 3. Х-ра Т., 52 років. Д-з: мастоцитоз.

Хворіє з 35 років, коли почався нестерпний свербіж. Захворювання пацієнтка пов'язує із роботою на хімічному комбінаті. Попереднє лікуваня з приводу екземи, кропив'янки не дало ефекту. При огляді пацієнтки виявлена ознака Дар'є — поява уртикарного елементу при проведенні шпателем. Направлена на обстеження до гематолога.

ISSN 2307-3373
DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-48-52

Рис. 4. Х-ра Л., 5 років. Д-з: атопічний дерматит, еритематозно-сквамозна форма.

Дівчинка хворіє з 1,5-річного віку, коли на шкірі кінцівок та обличчя виникло почервоніння, яке супроводжувалось свербежем. За порадою педіатра дитину стали купати 1 раз на тиждень. Процес практично зайняв всю шкіру з постійними висипаннями на згинальних поверхнях кінцівок з багатьма екскоріаціями. Дієтичні рекомендації були без ефекту. Батьки почали використовувати топічні кортикостероїди, але ефект виявився тимчасовим. В родині є хворі на алергічні захворювання (астма, екзема) батько та дідусь по батьковій лінії. Проведена корекція лікування згідно з європейськими протоколами: антигістамінні препарати в період загострення, щоденні теплі ванни з наступним нанесенням емолієнтів. Емолієнти використовувати 4–6 разів за добу. Стан дитини помітно покращився.

того мозку розцінюється як центр свербежу. Роль нейропептідів в патогенезі атопічного дерматиту, можливо, не головна, але відомо, що ці субстанції впливають на розвиток та перебіг цього захворювання [4]. Після різних неспецифічних тригерних факторів, а також після розчухування, вільні нервові закінчення в шкірі вивільняють нейропептиди. В якості медіаторів свербежу в таких ситуаціях виступають: аміни, нейропептиди, протеази, опіоїдні пептиди, ейкозаноїди, цитокіни, інтерферон-гама, нейротропін. Такий складний та різноманітний механізм реалізації свербежу при атопічному дерматиті робить досить складним пошук реальних його інгібіторів [5, 12].

На жаль, на сьогодні лікарі зосередились на можливості майже одного дерматозу з ознаками свербежу — на атопічному дерматиті, що не завжди виправдано. Разом з тим, діапазон захворювань як дерматологічних, так і системних, які супроводжуються свербежем, значно ширший і потребує звертання до суміжних спеціалістів, а в ряді випадків вимагають детального обстеження у ревматолога, нефролога, психіатра, невролога, онколога, гематолога, ендокринолога. В більшості випадків підтвердженням діагнозу може бути патогістологічне обстеження шкіри. Саме такий підхід визначає грамотну тактику і виступає обґрунтуванням міждисциплінарного діагнозу та лікування.

THE PRURITUS IS NOT ONLY ATOPIC DERMATITIS

L. D. Kaliuzhna, A. V. Petrenko
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Abstract. Pruritus (itch) mediators act both peripherally (histamine, proteases) and centrally (opioids) and has several mechanisms. There is overlap between chronic itch and chronic pain, including activation of multiple brain areas and associated neuromediators. Neuropeptides are secreted from nerve fibers and several exert immunologic effects. Pruritus is the dominant symptom of skin diseases; almost all inflamamatory skin diseases can have associated pruritus. Recently, doctors have focused on the almost one dermatosis with signs of itching — atopic dermatitis. At the same time, the range of diseases, both dermatological and systemic, accompanied by itching, is much wider and requires referral to related specialists, in some cases they require detailed examination by a rheumatologist, nephrologist, psychiatrist, neurologist, oncologist, hematologist, endocrinologist. In most cases, a histopathological examination of the skin can confirm the diagnosis. It is this approach that determines competent tactics and serves as the rationale for interdisciplinary diagnosis and treatment.
Key words: pruritus, mediators, skin diseases, atopic dermatitis, neuropeptides.

Lidia D. Kaljuzhna
National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk
Doctor of medicine, Professor
Department of Dermatovenereology,
32, Bohatyrska str., Kyiv, 04209, Ukraine
lidia.derm@gmail.com
Asthma and Allergy, 2020, 4, P. 48–52.

DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-48-52
ISSN 2307-3373

ЗУД — ЭТО НЕ ТОЛЬКО АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Л. Д. Калюжная, А. В. Петренко
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина

Резюме. Медиаторы зуда действуют как периферически (гистамин, протеазы), так и центрально (опиоиды). Существует сходство между хроническим зудом и хронической болью, включая активацию многочисленных областей мозга и смежных нейромедиаторов. Нейропептиды секретируются из нервных волокон и в результате некоторых иммунологических эффектов. Зуд является доминирующим симптомом заболеваний кожи, почти все воспалительные заболевания кожи ассоциированы с зудом. В последнее время врачи сосредоточились на возможности одного дерматоза с признаками зуда — атопическом дерматите. Вместе с тем, диапазон заболеваний как дерматологических, так и системных, сопровождающихся зудом, значительно шире и требует обращения к смежным специалистам, а в ряде случаев наличие зуда требует детального обследования у ревматолога, нефролога, психиатра, невролога, онколога, гематолога, эндокринолога. В большинстве случаев подтверждением диагноза может быть патогистологическое обследование кожи. Именно такой подход определяет грамотную тактику и служит обоснованием междисциплинарного диагноза и лечения.

Ключевые слова: зуд, медиаторы, заболевания кожи, атопический дерматит, нейропептиды.

Л. Д. Калюжная
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика
Кафедра дерматовенерологии,
Д. мед. н., профессор,
32, ул. Богатырская, Киев, 04209, Украина
lidia.derm@gmail.com

Астма и Аллергия, 2020, № 4, С. 48–52.

ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Andersen HH, Elberling J, Solvsten H, Yosipovitch G, Arendt-Nielsen L. Nonhistaminergic and mechanical itch sensitization in atopic dermatitis. Pain. 2017;158:1780–1791. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000980.
2. Andre F, Fluhr JW, Hawro T, Church, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. JEADV. 2020;34;202–206. DOI: 10.1111/jdv.15871.
3. Callen JP, Jorizzzo JL. Dermatological Signs of Internal Diseases. Saunders, 2003:374.
4. Cremer B, Heimann A, Dippel E, Czarnetzki B. Pruritogenic effects of mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells in atopic eczema. Acta Derm Venereol. 1995;75:42. doi: 10.2340/0001555575426428.
5. Darsow U, Scharein E, Bromm S, Ring J. Skin testing of the pruritogenic activity of histmine and cytokines (interleukin-2 and tumor necrosis factor alfa) at dermal-epidermal junction. Br J Dermatol. 1997;137:415–417.
6. Hachisuka J, Takeuchi S, Kido M, Fukiwake N, Furue M. Severity of disease, rather than xerosis, correlates with pruritus in patients with atopic dermatitis. Int J Dermatol. 2009;48:374–378. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.03906.x.
7. Hanifin JM. Pharmacophysiology of atopic dermatitis. Clin Rev Allergy. 1986;4;43–65. doi: 10.1007/BF02991187.
8. Mertz M, Stander S. Chronic pruritus — pathogenesis, clinical aspects and treatment. JEADV. 2010; 249(11):1249–59. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03850.x.
9. Salomon J, Baran E. The role of selected neuropeptides in pathogenesis of atopic dermatitis. JEADV. 2008; 22(2):223–228. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02399.x.
10. Shelley WB, Arthur RP. Mucunain, the active pruritogeniic proteinase of cowage. Science. 1995;122:469–470. DOI: 10.1126/science.122.3167.469.
11. Stander S, Luger T. Pathophysiology of Pruritus. In: Atopic Dermatitis, 2009:123–176.
12. Waldgren CF, Tengvall Linder M, Hagermark O, Scheynius A. Itch and inflammation induced by intradermally injected interleukin-2 in atopic dermatitis patients and healthy subjects. Arch Derm Res. 1995;287:572–580. DOI: 10.1007/BF00374079.

Надійшла до редакції: 07.09.2020 р.
Прийнято до друку: 07.11.2020 р.

Л. Д. Калюжна
ORCID iD
https://orcid.org/0000-0002-0425-8194

А. В. Петренко
ORCID iD
https://orcid.org/0000-0002-3324-4912

ISSN 2307-3373
DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-48-52