

ШКІРНИЙ СВЕРБІЖ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ФЕНОТИПИ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Шкірний свербіж – це суб'єктивне сенсорне відчуття, що асоційоване з прагненням до усунення дискомфорту шляхом впливу на шкіру та є однією з найпоширеніших причин звернення до дерматолога. Він супроводжує широкий спектр дерматологічних і системних захворювань і має понад сто можливих етіологічних чинників – від сухості шкіри до складних метаболічних чи аутоімунних процесів. Попри активні дослідження механізми розвитку шкірного свербіжу залишаються до кінця не з'ясованими, що ускладнює діагностику та лікування.



Зазначені актуальні питання висвітлила **завідувачка кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету, засновниця МЦ «Медичний центр професора Святенко», докторка медичних наук, професорка Тетяна Вікторівна Святенко** під час доповіді на науково-практичній конференції «Життя без алергії. Україна.NEXT», що відбулася у форматі онлайн 24 березня.

Зазначені актуальні питання висвітлила **завідувачка кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету, засновниця МЦ «Медичний центр професора Святенко», докторка медичних наук, професорка Тетяна Вікторівна Святенко** під час доповіді на науково-практичній конференції «Життя без алергії. Україна.NEXT», що відбулася у форматі онлайн 24 березня.

ПАТОГЕНЕЗ СВЕРБІЖУ: ГІСТАМІНЕРГІЧНИЙ І НЕГІСТАМІНЕРГІЧНИЙ ШЛЯХИ

Гістамінергічний і негістамінергічний шляхи є двома основними механізмами розвитку свербіжу (рис. 1). Гістамінергічний шлях опосередковує гострий свербіж і реалізується через вивільнення гістаміну, який зв'язується з рецепторами H_1 і H_4 на сенсорних нервових волокнах з подальшою активацією каналу транзитного рецепторного потенціалу ванілоїдного типу 1 (TRPV1).

Негістамінергічний свербіж зумовлений активацією нервових волокон під впливом протеаз та інших медіаторів, що вивільняються різними ефекторними клітинами, і передається через спинномозкові ганглії задніх корінців до заднього рогу спинного мозку (Sutaria N., et al., 2022).

Після проходження через спинний мозок сигнали свербіжу передаються спиноталамічним трактом і досягають таламуса та парабрахіального ядра, а далі – головного мозку (рис. 2). Гістамінергічний і негістамінергічний свербіж активують різні ділянки мозку та можуть супроводжуватися відчуттями, подібними до больових.

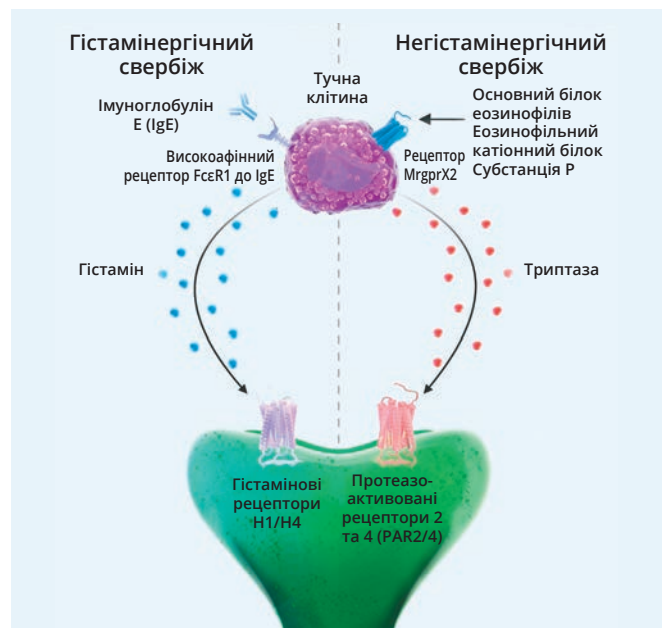


Рис. 1. Гістамінергічний і негістамінергічний шляхи свербіжу (Sutaria N. et al., 2022)

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ФЕНОТИПУВАННЯ ЯК ОСНОВА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СТРАТЕГІЇ

Оптимальне лікування свербіжу потребує адаптації терапевтичних підходів до його конкретних етіологічних підтипів. Коли етіологія залишається невстановленою й пацієнтам діагностують хронічний свербіж невідомого походження, терапевтична тактика має ґрунтуватися на наявності Th2-поляризації (поляризації Т-хелперної імунної відповіді 2-го типу), що зазвичай корелює з підвищенням рівня еозинофілів.

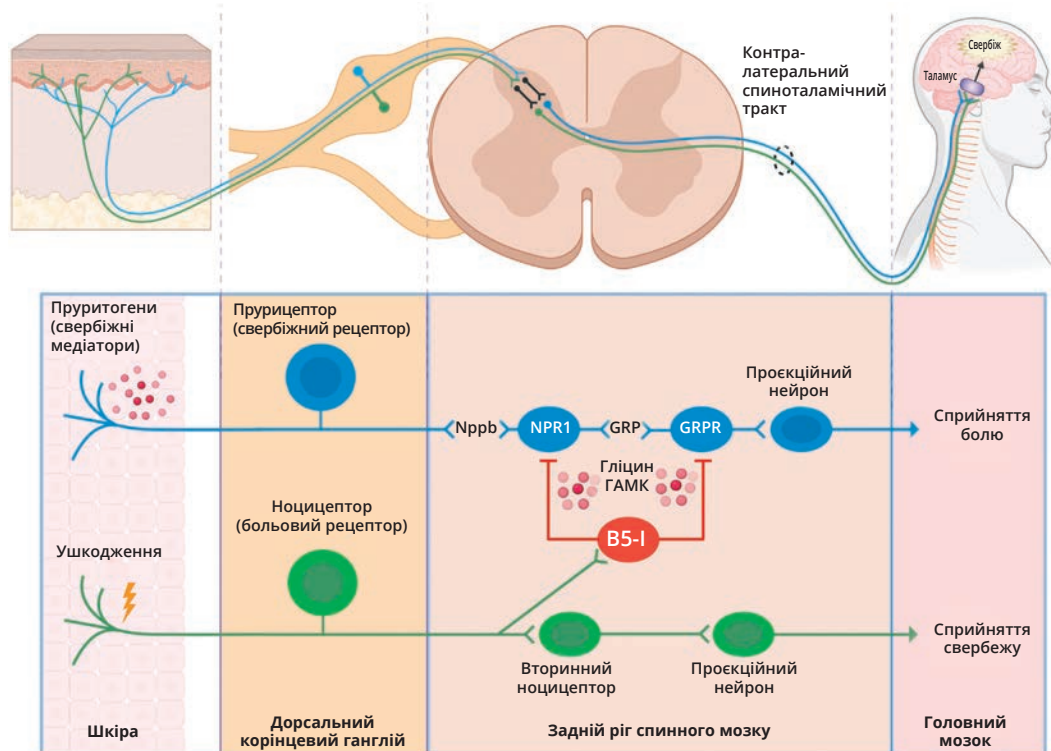


Рис. 2. Патогенез свербіжу: передача сигналу через спинний мозок (Sutaria N. et al., 2022)

Примітки. *Nprpb* – натрійуретичний пептид В; *NPR1* – рецептор натрійуретичного пептиду-1; *GRP* – гастрин-релізинг-пептид; *GRPR* – рецептор гастрин-релізинг-пептиду; *ГАМК* – γ -аміномасляна кислота; *B5-I* – інгібіторний інтернейрон, член сімейства *Bhlhb5*.

Управління свербіжем передбачає клініко-патогенетичне фенотипування, оскільки різні його форми характеризуються варіабельним внеском запальних, системних, неврологічних і психологічних механізмів. Ефективні терапевтичні стратегії нерідко спрямовані одночасно на нейронні й імунні ланки передачі свербіжу, що відображає складність його патофізіології. При торпідному перебігу хвороби перевага віддається комбінованій мультимодальній терапії, котра поєднує місцеві та системні засоби. Водночас доказова база ефективності багатьох протисвербіжних підходів залишається обмеженою, оскільки значною мірою ґрунтується на описах клінічних випадків і невеликих серіях рандомізованих досліджень.

Перехресні взаємодії між нервовою й імунною системами відіграють ключову роль у модуляції передачі свербіжу, і за останні роки базове розуміння цих механізмів і патофізіології свербіжу суттєво розширилося.

Загальноприйнятої універсальної класифікації шкірного свербіжу не існує. Найпоширенішою є патогенетична класифікація, згідно з якою виділяють:

- шкірний свербіж, що супроводжує різні дерматологічні хвороби;
- шкірний свербіж як прояв паранеоплазії;
- первинний ідіопатичний шкірний свербіж.

За перебігом свербіж поділяють на гострий і хронічний. За поширеністю він може бути локалізованим (обмеженим) або генералізованим (універсальним) і виникати на будь-якій ділянці шкіри (Ikoma A., et al., 2006).

Локалізований свербіж у разі шкірних захворювань зазвичай свідчить про місцеві причини, зокрема atopічний, контактний або себореїчний дерматит, фотодерматит, екзему, псоріаз, червоний плаский лишай, дерматофітію, коросту, педикульоз, а також ураження, пов'язані з контактом з водними організмами (Weisshaar E., et al., 2012).

Одним з найпоширеніших варіантів локалізованого свербіжу є ураження анальної ділянки, яке може бути зумовлене проктологічними, урогенітальними, інфекційними, паразитарними, метаболічними та нейропсихічними чинниками (Weisshaar E., et al., 2012). Свербіж вульви асоціюється з інфекційно-запальними хворобами сечостатевої системи, ендокринними порушеннями, гормональними змінами, прийманням контрацептивів, а також підвищеною чутливістю до засобів гігієни.

Локалізований хронічний свербіж окремих ділянок може мати системне чи неврологічне походження: інтенсивний свербіж волосистої частини голови іноді є раннім проявом лімфогранулематозу, тоді як персистивний свербіж у ділянці лопаток (парестетична ноталгія) розглядають як сенсорну невропатію.

Крім того, свербіж шкіри може супроводжувати або передувати маніфестації онкологічних і онкогематологічних захворювань.

Генералізований свербіж характерний для багатьох дерматологічних і системних захворювань, часто має нападopodobний перебіг, посилюється у вечірній і нічний час і може бути інтенсивним. Найчастішими його причинами є вагітність, медикаментозна та протипухлинні реакції, паразитарні й інфекційні хвороби, хронічна ниркова недостатність, патологія печінки й жовчних шляхів, а також гематологічні, ендокринні, неврологічні, інфекційні, онкологічні та психогенні стани. Окремо виділяють старечий, висотний і сонячний свербіж шкіри.

АНАМНЕЗ І КЛІНІЧНИЙ ОГЛЯД ПАЦІЄНТА ЗІ ШКІРНИМ СВЕРБЕЖЕМ

Найчастіше саме ретельно зібраний анамнез свербіжу відіграє визначальну роль у встановленні діагнозу. Під час опитування доцільно з'ясувати особливості його виникнення та розвитку, зокрема характер початку (раптовий чи поступовий), перебіг (безперервний або інтермітентний), суб'єктивні відчуття (колючий, пекучий), локалізація (обмежений чи генералізований), тривалість симптомів і характер процесу (гострий або хронічний).

Окрему увагу приділяють можливому зв'язку симптомів із професійною діяльністю чи хобі, часу виникнення (денний або нічний) і впливу

провокувальних чинників, зокрема контакт з водою, фізичне навантаження чи тварини. Також уточнюють наявність алергії та/або atopії, приймання лікарських засобів, нещодавні подорожі, психотравматичні події й особливості статевого анамнезу [3].

Клінічний огляд має бути системним і спрямованим на комплексне оцінювання стану пацієнта. Він охоплює оцінювання загального стану, огляд шкіри та нігтів, стану очей, а також обстеження ендокринної системи, системи крові, шлунково-кишкового й уrogenітального трактів. Завершальним етапом є оцінювання нервової системи та психічного статусу з огляду на больові, сенсорні, зорові та психоемоційні симптоми.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ШКІРНОГО СВЕРБЕЖУ: АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ

Антигістамінні препарати (АГП) належать до найбільш широко застосовуваних лікарських засобів у світі та займають важливе місце в лікуванні дерматозів, що супроводжуються свербіжем. Найбільшу ефективність вони демонструють за станів, у патогенезі яких ключову роль відіграє вивільнення гістаміну, зокрема при кропив'янці.

Гістамін – класичний медіатор свербіжу, основними джерелами якого в шкірі є тучні клітини, а також кератиноцити, базофіли й нейтрофіли. Зв'язування гістаміну з H₁-рецепторами на сенсорних немілінізованих С-волокнах призводить до активації

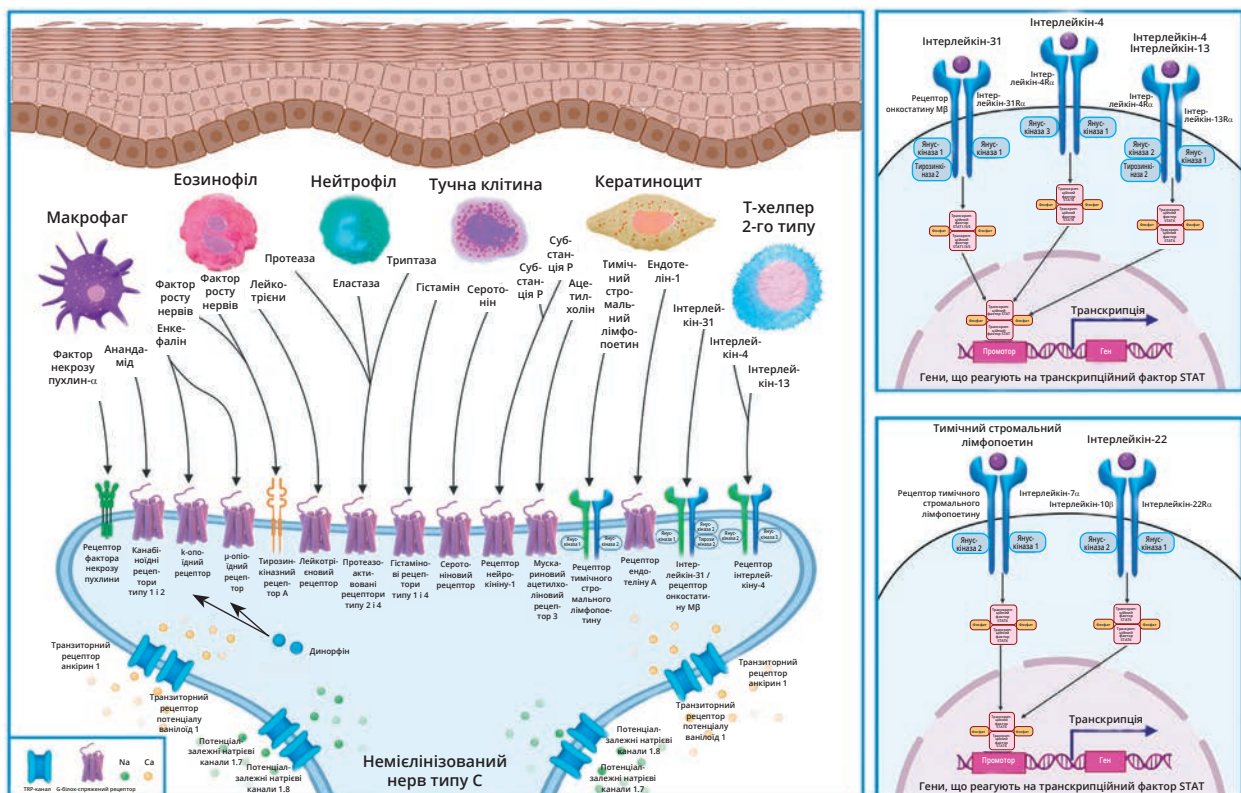


Рис. 3. Клітинні та молекулярні механізми свербіжу (Sutaria N. et al., 2022)

каналу TRPV1, надходження іонів кальцію та збудження нейронів, що клінічно проявляється відчуттям свербіж (рис. 3).

У клінічній практиці АГП розглядають як обов'язковий компонент терапії шкірного свербіж, однак їхня ефективність має певні обмеження. Здебільшого вони застосовуються у складі комбінованої терапії, оскільки монотерапія часто є недосить ефективною. Стандартні дозування не завжди забезпечують адекватний контроль симптомів, що обґрунтовує можливість підвищення дози у 2-4 рази. Тривалість лікування зазвичай становить не менш ніж 4 тижні – до повного зникнення свербіж з поступовим зниженням дози. За потреби допускається поєднання із седативними АГП у вечірній час (Weisshaar E., et al., 2012).

Водночас слід зазначити, що докази ефективності АГП при холестатичному та нефрогенному свербіж наразі відсутні.

КЛЮЧОВІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПЕРЕВАГИ БІЛАСТИНУ СЕРЕД АГП II ПОКОЛІННЯ

Розроблення АГП II покоління традиційно ґрунтувалося на дослідженнях і хімічній модифікації лікарських засобів I покоління. Подальший розвиток цього класу препаратів відбувався шляхом удосконалення вже наявних молекул, що, зокрема, сприяло створенню левоцетиризину на основі цетиризину та дезлоратадину як активного метаболіту лоратадину.

На відміну від інших АГП II покоління, біластин є самостійною хімічною структурною одиницею й не був отриманий шляхом модифікації будь-яких

інших препаратів цього класу (Wang X.Y., et al., 2016). Ніксар® (біластин) – оригінальний неседативний АГП, призначений для лікування симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту, а також кропив'янки. Препарат доступний у дозуваннях 10 мг для дітей віком 6-11 років і 20 мг для пацієнтів від 12 років і дорослих.

Біластин характеризується швидким початком дії та забезпечує стабільний клінічний ефект протягом 24 годин, що дає змогу застосовувати його 1 раз на добу та сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до лікування. Завдяки неседативному профілю безпеки й доведеній ефективності біластин є зручним сучасним засобом контролю алергічних симптомів у повсякденній клінічній практиці.

Проникнення АГП II покоління крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) значною мірою визначається їхніми фізико-хімічними властивостями, зокрема молекулярною масою. Сполуки з молекулярною вагою до 400 дальтонів можуть проходити крізь ГЕБ шляхом пасивної дифузії, тоді як зі збільшенням молекулярної маси проникність різко зменшується: підвищення її з 300 до 450 дальтонів знижує проникнення приблизно в 100 разів. Це має важливе клінічне значення, оскільки обмежене проникнення крізь ГЕБ зумовлює неседативний профіль АГП II покоління та мінімальний вплив на центральну нервову систему (ЦНС).

З огляду на низьку зайнятість гістамінових H₁-рецепторів у головному мозку біластин належить до АГП, які практично не проникають до ЦНС. Дані позитронно-емісійної томографії свідчать про його мінімальну спорідненість до H₁-рецепторів ЦНС навіть

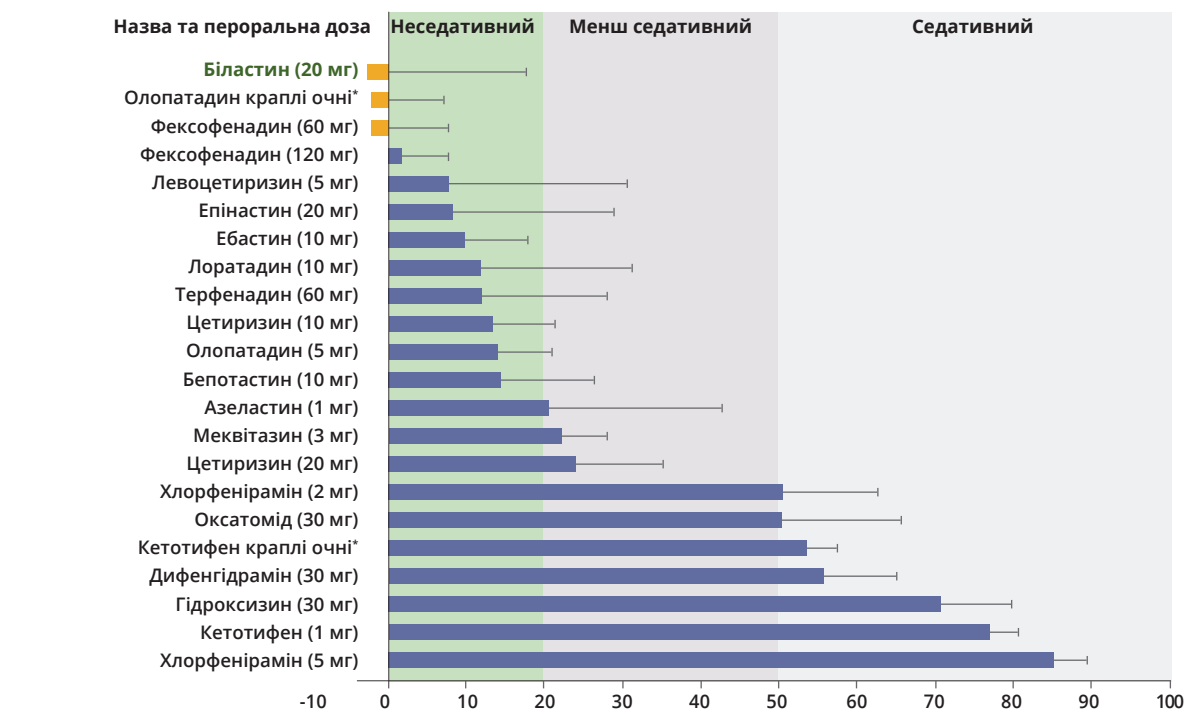


Рис. 4. Порівняльний профіль седативного ефекту АГП у стандартних пероральних дозах (Kawauchi H. et al., 2019)

у терапевтичних дозах, що зумовлює відсутність або мінімальний ризик седативного ефекту, когнітивних і психомоторних порушень і робить біластин придатним для щоденного застосування, зокрема в осіб, діяльність яких потребує високої концентрації уваги (Kawauchi H., et al., 2019).

Біластин (Ніксар®) характеризується сприятливим фармакокінетичним і безпековим профілем. Його застосування не потребує корекції дози в дорослих пацієнтів з порушенням функції нирок, у хворих з печінковою недостатністю, а також в осіб похилого віку. Фармакокінетичні дослідження показали: близько 95% біластину виводиться з організму в незміненому вигляді, що зумовлює мінімальний ризик лікарських взаємодій. Препарат не індукує й не пригнічує активність ізоферментів системи CYP450, що є важливою перевагою при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами.

На окрему увагу заслуговує вплив біластину на ЦНС. Показано, що психомоторні функції після приймання біластину в дозі 20 мг, навіть у поєднанні з алкоголем 1 раз на добу, залишаються на рівні, порівнянному з плацебо. Це підтверджує відсутність клінічно значущого седативного ефекту та розширює можливості застосування препарату в пацієнтів працездатного віку.

Фармакокінетичні властивості біластину забезпечують його безпечне застосування в різних клінічних групах без потреби в корекції дози. У пацієнтів з порушенням функції нирок препарат не накопичується в клінічно значущих кількостях, що виключає необхідність зміни дозування. Хоча досвід застосування біластину при печінковій недостатності є обмеженим, з огляду на відсутність його печінкового метаболізму не очікується істотного підвищення системного впливу. У пацієнтів похилого віку фармакокінетичні параметри не відрізняються від таких у молодших дорослих. Водночас дані щодо фармакокінетики в підлітків віком 12-17 років наразі відсутні, що треба враховувати при клінічному оцінюванні.

АЛЬТЕРНАТИВНІ СИСТЕМНІ ТА НЕМЕДИКАМЕНТОЗНІ ПІДХОДИ ПОЗА АНТИГІСТАМІННОЮ ТЕРАПІЄЮ

До системних засобів, що застосовуються при різних формах свербіжності, належать протисудомні препарати, зокрема габапентин у добовій дозі 900-2700 мг, який використовується при парестетичному, нейропатичному, уремичному та холестатичному свербіжності.

Антагоністи опіоїдних рецепторів (наллоксон, налтрексон у дозі 50-100 мг на добу) застосовуються при хронічній кропив'янці, atopічному дерматиті, вузлуватому пруриго та холестатичному свербіжності.

Антидепресанти мають значення насамперед у лікуванні психогенного свербіжності: інгібітори зворотного захоплення серотоніну (пароксетин, сертралін) використовують за психогенного, паранеопластичного й соматоформного свербіжності, тоді як тетра- та трициклічні антидепресанти (доксепін, амітриптилін, міртазапін) можуть бути ефективними при ВІЛ-індукованому, нічному, уремичному, холестатичному й неопластичному свербіжності.

У визначених клінічних ситуаціях застосовують системні кортикостероїди та циклоспорин А, зокрема при atopічному дерматиті, тоді як фототерапія залишається ефективним методом лікування низки хронічних свербіжних дерматозів (Weisshaar E., et al., 2012).

Останніми роками активно вивчаються нові терапевтичні підходи, зокрема препарати, спрямовані на IL-31 і сигнальний шлях JAK/STAT. Блокада JAK1 асоціюється зі швидким і вираженим протисвербіжним ефектом. До перспективних агентів належать лебрикізумаб і тралокінумаб (анти-IL-13), немолізумаб (анти-IL-31), аброцитиніб (інгібітор JAK1) та ін. (Sutaria N., et al., 2022).

Психологічні методи лікування, включно з когнітивно-поведінковою терапією та методами управління стресом, відіграють важливу роль, особливо при психогенних формах свербіжності. Як допоміжні можуть застосовуватися альтернативні підходи, зокрема ванночки з вівсянки, акупунктура, черезшкірна електрична нервова стимуляція при нейропатичному свербіжності, а також канабіноїди, ефективність яких досліджується (Sutaria N., et al., 2022).

ВИСНОВКИ

За останні роки суттєво поглибилося базове розуміння механізмів і патофізіології свербіжності, що дало змогу розглядати його як складний багатофакторний клінічний феномен.

Оптимальне лікування свербіжності потребує індивідуалізованого підходу з огляду на конкретні етіологічні та патогенетичні підтипи. Торпідний і хронічний свербіж часто потребує комбінованої мультимодальної терапії із застосуванням системних і немедикаментозних методів. Водночас у разі гістамінергічно опосередкованих форм свербіжності, зокрема при кропив'янці й алергічному ринокон'юнктивіті, АГП II покоління залишаються основою терапії.

Оригінальний біластин (Ніксар®) завдяки неседативному профілю, швидкому початку та тривалості дії є сучасним і зручним варіантом лікування сезонного й цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки в дітей і дорослих, що сприяє ефективному контролю симптомів і підвищенню прихильності до лікування.