

## ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ПОЧЕСУХИ ВЗРОСЛЫХ

Зайнуллина О.Н.<sup>1</sup>, Красильникова Е.С.<sup>1</sup>, Хисматуллина З.Р.<sup>1</sup>, Галимова Е.С.<sup>1</sup>,  
Даутова Р.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа,  
e-mail: kat89ufa@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ РКВД № 1, Уфа, e-mail: reggy85@mail.ru

В патогенетические процессы возникновения почесухи взрослых вовлечены нейропептиды, наиболее значимым из которых является субстанция Р. Также провоспалительным эффектом обладает триптаза, повышение уровня которой свидетельствует о дегрануляции тучных клеток. В связи с этим актуальным является изучение уровня таких диагностических биомаркеров, как субстанция Р и  $\beta$ -триптаза, в сыворотке крови больных почесухой взрослых в процессе лечения антигистаминным препаратом левоцетиризин. В статье представлены данные об эффективности левоцетиризина в качестве поддерживающей терапии почесухи взрослых на основании определения концентрации субстанции Р и  $\beta$ -триптазы в сыворотке крови и уровня дерматологических индексов. Общее количество испытуемых составило 68 больных, которые через 2 недели от начала лечения были рандомно разделены на две группы: в основной группе (35 пациентов) продолжалась поддерживающая терапия левоцетиризином 1 раз в сутки в течение 3 месяцев, в группе сравнения (33 пациента) отказались от дальнейшей терапии почесухи антигистаминными препаратами. Наши данные позволили установить, что использование левоцетиризина в основной группе в качестве поддерживающей терапии способствовало формированию ремиссии и значимому снижению уровней концентрации субстанции Р и  $\beta$ -триптазы в сыворотке крови, а также снижению дерматологических индексов: дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) и показателей визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) – к концу периода наблюдения по сравнению с группой сравнения, не получавшей поддерживающую терапию. Полученные результаты подтвердили эффективность левоцетиризина в качестве стратегии длительного контроля над почесухой взрослых.

Ключевые слова: почесуха взрослых, субстанция Р, триптаза, антигистаминный препарат, поддерживающая терапия, левоцетиризин.

## OPTIMIZATION OF THERAPY OF PRURITIS IN ADULTS

Zainullina O.N.<sup>1</sup>, Krasilnikova E.S.<sup>1</sup>, Khismatullina Z.R.<sup>1</sup>, Galimova E.S.<sup>1</sup>,  
Dautova R.F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: kat89ufa@mail.ru;

<sup>2</sup>GBUZ RKVD № 1, Ufa, e-mail: reggy85@mail.ru

Neuropeptides are involved in the pathogenetic processes of adult pruritus, the most significant of which is substance P. Tryptase also has a pro-inflammatory effect, an increase in the level of which indicates degranulation of mast cells. In this regard, it is relevant to study the level of such diagnostic biomarkers as substance P and  $\beta$ -tryptase in the blood serum of adults with pruritus during treatment with the antihistamine drug levocetirizine. The article presents data on the effectiveness of levocetirizine as a maintenance therapy for adult pruritus based on the determination of the concentration of substance P and  $\beta$ -tryptase in the blood serum and the level of dermatological indices. The total number of subjects was 68 patients who, after 2 weeks from the start of treatment, were randomized into two groups: in the main group (35 patients), maintenance therapy with levocetirizine was continued once a day for 3 months, in the comparison group (33 patients) they refused further treatment of pruritus with antihistamines. Our data allowed us to establish that the use of levocetirizine in the main group as a maintenance therapy contributed to the formation of remission and a significant decrease in the concentration of substance P and  $\beta$ -tryptase in the blood serum, as well as a decrease in the dermatological indices the Dermatology Life Quality Index (DLQI) and Visual Analogue Scale (VAS) by the end of the observation period, compared with the group comparison who did not receive maintenance therapy. The results obtained confirmed the effectiveness of levocetirizine as a strategy for the long-term control of adult pruritus.

Keywords: adult pruritus, substance P, tryptase, antihistamine, maintenance therapy, levocetirizine.

Зуд кожи является важнейшим симптомом многих дерматозов и оказывает крайне негативное влияние на качество жизни пациентов [1]. Патогенез кожного зуда имеет весьма

сложные механизмы [2]. Результаты исследований показали, что одними из медиаторов, ответственными за развитие кожного зуда, являются сенсорные нейропептиды, синтез которых происходит в центральной или периферической нервной системе. В отечественной и зарубежной литературе появляется все больше доказательной информации, что нейропептиды вовлечены в патогенетические процессы возникновения почесухи взрослых [3, 4]. Наиболее значимым нейропептидом при почесухе взрослых является субстанция Р, которая способна обеспечивать передачу сигналов между нервными и специфическими клетками (лимфоцитами, нейтрофилами, клетками Лангерганса, кератиноцитами) у пациентов с кожным зудом [5].

Реактивные состояния (такие как аллергические заболевания, хронические воспалительные заболевания) могут быть причиной повышения содержания триптазы в сыворотке крови [6]. Триптаза является трипсиноподобным ферментом, обнаруживаемым в секреторных гранулах мастоцитов (тучных клетках) и базофилов. Продуцирование триптазы происходит в основном в тучных клетках (концентрация последней в мастоцитах примерно в 300 раз больше, чем в базофилах), что делает их ключевыми эффекторными клетками аллергических реакций [7].

Считается, что повышенный уровень триптазы является диагностическим маркером дегрануляции тучных клеток. Время полужизни триптазы больше, чем, например, гистамина, что делает триптазу очень удобным и достоверным клинико-лабораторным маркером активации мастоцитов [8].

Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пруриго, изданные Российским обществом дерматовенерологов и косметологов в 2015 году, регламентируют использование в лечении почесухи взрослых антигистаминных препаратов (АГП) [9]. Механизм действия АГП основан на блокаде связывания гистамина с рецептором  $H_1$ , экспрессированном на поверхности эндотелиальных клеток. Основной мишенью действия АГП является блокада воспалительного процесса, вызванного связыванием антител IgE с аллергеном. В результате действия АГП снижаются зуд и отек кожи и слизистых [10]. Препараты данной группы первого поколения ( $H_1$ -гистаминные препараты) имели ряд побочных действий: сонливость, снижение когнитивных функций, эффекты, напоминающие действие атропина (сухость во рту, запоры). Значимым отличием АГП второго поколения является отсутствие побочных эффектов, например седативного действия [11].

Особое место среди АГП второго поколения занимает левоцетиризин. Действующее вещество препарата является избирательным блокатором периферических  $H_1$ -рецепторов, вследствие чего препарат не оказывает значительного антисеротонинового и антихолинергического действия [12].

Ряд исследователей показали эффективность и безопасность длительного применения левоцетиризина у пациентов с различными аллергическими заболеваниями в дозе 5 мг/сут на протяжении 18 месяцев [13]. Отмечается высокая приверженность больных к лечению левоцетиризином за счет высокого профиля безопасности препарата и возможности его длительного приема [14].

Таким образом, учитывая роль тучных клеток в патогенезе чесуки взрослых, актуальным становится изучение уровня таких диагностических биомаркеров, как субстанция P и  $\beta$ -триптаза, в сыворотке крови больных в процессе лечения. Хроническое течение и высокая вероятность рецидивов чесуки взрослых обуславливают необходимость поиска современных методов поддерживающего лечения данного дерматоза.

Целями исследования явились изучение эффективности препарата левоцетиризин в поддерживающей терапии чесуки взрослых и оценка эффективности лечения дерматоза на основании определения концентрации субстанции P и  $\beta$ -триптазы в сыворотке крови и дерматологических индексов.

**Материал и методы исследования.** В результате скринингового отбора в исследование были включены 68 больных чесухой взрослых в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст  $36,1 \pm 5,2$  года), из них женщин – 22 (32,4%), мужчин – 46 (67,6%). В среднем продолжительность болезни составила  $5,3 \pm 2,2$  года.

Всем больным проводилась базовая терапия чесуки, которая включала в себя АГП второго поколения (левоцетиризин 5 мг 1 раз в сутки внутрь), тиосульфат натрия 30% (10,0 мл в/в), наружную терапию (р-р метиленовой сини 2 раза в сутки на экскориации, топические глюкокортикостероидные препараты в виде аппликаций 2 раза в сутки) в течение 14 дней.

Через 2 недели, в период наступившей ремиссии, пациенты были рандомно разделены на две терапевтические группы в зависимости от дальнейшей тактики лечения. В основной группе (35 пациентов) продолжалась поддерживающая терапия левоцетиризином 1 раз в сутки в течение 3 месяцев, в группе сравнения (33 пациента) отказались от дальнейшей терапии чесуки антигистаминными препаратами.

Всем пациентам проводились оценка клинических проявлений заболевания, а также специальное исследование – определение уровней концентрации субстанции P и  $\beta$ -триптазы в сыворотке крови до начала лечения (визит 1), на 14-й день терапии (визит 2), через 1 месяц (визит 3), через 2 месяца (визит 4) и через 3 месяца (визит 5) от начала терапии. Количество обследуемых пациентов в процессе наблюдения оставалось неизменным.

Определение уровня субстанции P проводили методом иммуноферментного анализа коммерческими наборами Wachem Peninsula Laboratories, Inc. Уровень концентрации  $\beta$ -триптазы определяли методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой фазе с

применением коммерческих реагентов согласно инструкции производителя («UniCAP 100», Phadia, Швеция).

Для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на различные аспекты жизни больного, характеризующие в целом его качество жизни, использовался дерматологический индекс качества жизни пациентов (ДИКЖ) со шкалой от 0 до 30 баллов [15, с. 319]. Чем выше ДИКЖ, тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни.

Интенсивность зуда пациенты определяли по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 10 баллов), где 0 баллов – отсутствие зуда, от 1 до 3 баллов – слабый зуд, от 4 до 7 баллов – умеренный зуд и от 8 до 10 баллов – выраженный зуд [15, с. 143].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы Statistica 10 и стандартных методов статистической обработки. Для сравнения показателей, полученных при обследовании больных до и после лечения, применяли критерий Уилкоксона. Данные представляли в виде  $M \pm \sigma$ . Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

На первом визите был осуществлен сбор данных анамнеза пациентов. В клинической картине преобладали папуловезикулы, уртикарные папулы, экскориации, полушаровидные папулезные и узловатые элементы, появление которых сопровождалось интенсивным и изнуряющим зудом.

Был проведен сравнительный анализ уровней концентрации субстанции Р и  $\beta$ -триптазы в сыворотке крови при наблюдении за пациентами в основной группе и в группе сравнения.

В динамике в процессе лечения в основной группе наблюдалось значимое ( $p < 0,05$ ) снижение уровня концентрации субстанции Р к 3-му визиту (через месяц от начала терапии). В дальнейшем на фоне поддерживающей терапии левоцетиризином показатель также оставался на низком уровне. В группе сравнения уровень концентрации субстанции Р имел тенденцию к снижению к концу месяца от начала лечения, но далее уровень показателя поднимался и к концу периода наблюдения значимо превышал таковой в основной группе ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика уровня концентрации субстанции Р в сыворотке крови больных чесухой взрослых в процессе наблюдения (нг/мл)

| Группы | Визиты |   |   |   |   |
|--------|--------|---|---|---|---|
|        | 1      | 2 | 3 | 4 | 5 |
|        |        |   |   |   |   |

|                  |           |           |            |            |             |
|------------------|-----------|-----------|------------|------------|-------------|
| Основная группа  | 4,37±1,26 | 2,66±0,53 | 1,07±0,29* | 0,35±0,06* | 0,07±0,01*  |
| Группа сравнения | 4,26±1,09 | 2,39±0,62 | 2,82±1,20  | 3,37±1,26  | 3,91±1,06** |

Примечание: \* – различия в показателях достоверны по отношению к визиту 1 при  $p < 0,05$ ;

\*\* – различие в показателе достоверно по отношению к визиту 5 в основной группе при  $p < 0,05$ .

Анализ изменения уровня концентрации  $\beta$ -триптазы в сыворотке крови выявил, что к концу базового лечения (2-й визит) наблюдалось идентичное значимое снижение уровня  $\beta$ -триптазы в обеих группах. Далее при продолжении поддерживающей терапии левоцетиризином в основной группе уровень  $\beta$ -триптазы продолжал снижаться до минимальных значений к концу периода наблюдения. В то же время в группе сравнения с 3-го визита показатель увеличивался и к концу периода наблюдения приблизился к первоначальному, значимо отличаясь от уровня показателя в основной группе ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровня концентрации  $\beta$ -триптазы в сыворотке крови больных чесухой взрослых в процессе наблюдения (мкг/л)

| Группы           | Визиты    |           |          |           |           |
|------------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
|                  | 1         | 2         | 3        | 4         | 5         |
| Основная группа  | 61,7±15,9 | 15,2±4,1* | 7,3±2,2* | 2,1±0,5*  | 0,1±0,03* |
| Группа сравнения | 58,9±14,9 | 17,8±4,6* | 16,8±5,3 | 26,6±12,1 | 51±12,3** |

Примечание: \* – различия в показателях достоверны по отношению к визиту 1 при  $p < 0,05$ ;

\*\* – различие в показателе достоверно по отношению к визиту 5 в основной группе при  $p < 0,05$ .

В результате базового лечения у больных чесухой взрослых отмечалось выраженное клиническое улучшение (исчезновение или почти полное исчезновение воспалительных проявлений дерматоза). В частности, отмечались уменьшение количества папуловезикул, уменьшение зуда.

В основной группе в период поддерживающей терапии новые элементы на коже не появлялись, эрозии и эксфолиации эпителизировались, зуд значительно уменьшился. У пациентов группы сравнения к концу периода наблюдения отмечалась отрицательная динамика (диссеминация кожного процесса, появились новые папулы-везикулы, сохранялся зуд).

На основании динамики дерматологических индексов был выполнен сравнительный анализ эффективности проводимой терапии в основной группе и в группе сравнения. У пациентов обеих групп отмечалось идентичное снижение средних значений индексов ДИКЖ и ВАШ через 14 дней после начала лечения.

Отмечено улучшение качества жизни: на 14-й день лечения показатель ДИКЖ снизился в основной группе на 69,9%, в группе сравнения на 71,9%.

Дальнейшее применение системной поддерживающей терапии в виде левоцетиризина в течение 3 месяцев в основной группе способствовало дальнейшему снижению показателя ДИКЖ до  $1,3 \pm 0,1$  балла к концу периода наблюдения ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения уровень ДИКЖ после окончания основного лечения нарастал и достиг к концу наблюдения  $7,7 \pm 2,1$  балла, что в 5,9 раза превышало уровень показателя в основной группе во время 5-го визита ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей ДИКЖ у больных

| Группы           | Визиты         |                 |                 |                 |                 |
|------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                  | 1              | 2               | 3               | 4               | 5               |
| Основная группа  | $15,3 \pm 3,5$ | $4,6 \pm 1,5^*$ | $2,3 \pm 0,4^*$ | $1,1 \pm 0,2^*$ | $1,3 \pm 0,1^*$ |
| Группа сравнения | $13,9 \pm 3,8$ | $3,9 \pm 2,2^*$ | $4,3 \pm 0,6^*$ | $6,9 \pm 1,3$   | $7,7 \pm 2,1$   |

Примечание: \* – различия в показателях достоверны по отношению к визиту 1 при  $p < 0,05$ ;

\*\* – различие в показателе достоверно по отношению к визиту 5 в основной группе при  $p < 0,05$ .

В отношении зуда также отмечалась выраженная положительная динамика по ВАШ. Через 14 дней лечения показатель снизился в основной группе на 80,8%, в группе сравнения – на 59,1% по сравнению с показателями до начала лечения. Через 3 месяца проактивной терапии левоцетиризином в основной группе индекс ВАШ был ниже, чем в группе сравнения, в 18,0 раз ( $p < 0,001$ ) (табл. 4).

Таблица 4

Динамика показателей ВАШ в процессе наблюдения (баллы)

| Группы          | Визиты        |                 |                 |                 |                 |
|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                 | 1             | 3               | 4               | 5               | 6               |
| Основная группа | $7,3 \pm 3,4$ | $1,4 \pm 0,1^*$ | $0,8 \pm 0,1^*$ | $1,2 \pm 0,1^*$ | $0,3 \pm 0,1^*$ |

|                  |         |          |          |         |         |
|------------------|---------|----------|----------|---------|---------|
| Группа сравнения | 7,1±2,9 | 2,9±0,8* | 2,1±0,4* | 3,8±1,8 | 5,4±2,2 |
|------------------|---------|----------|----------|---------|---------|

Примечание: \* – различия в показателях достоверны по отношению к визиту 1 при  $p < 0,05$ ;

\*\* – различие в показателе достоверно по отношению к визиту 5 в основной группе при  $p < 0,05$ .

В течение 3 месяцев поддерживающей терапии в основной группе не отмечалось ни одного случая обострения почесухи, в то же время в группе сравнения у 17 пациентов (51,5%) за этот период отмечались рецидивы заболевания.

**Заключение.** Анализ результатов лечения больных почесухой взрослых позволил установить, что использование левоцетиризина в основной группе в качестве поддерживающей терапии способствовало формированию ремиссии и значимому снижению уровней концентрации субстанции P и  $\beta$ -триптазы в сыворотке крови, а также снижению дерматологических индексов ДИКЖ и ВАШ по сравнению с группой, не получавшей поддерживающей терапии.

Таким образом, антигистаминный препарат второго поколения левоцетиризин, обладая высоким потенциалом эффективности и безопасности применения в качестве стратегии длительного контроля над заболеванием, в нашем исследовании показал эффективность в качестве поддерживающей терапии почесухи взрослых.

### Список литературы

1. Huang A.H., Williams K.A., Kwatra S.G. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features // J. Am Acad Dermatol. 2020. Vol. 83. no. 6. P. 1559-1565.
2. Коваленко Ю.А., Круглова Л.С., Шатохина Е.А. Современные представления о механизмах развития и фармакотерапии кожного зуда // Клиническая дерматология и венерология. 2021. Т. 20. № 1. С. 90-96.
3. Чикин В.В., Смольяникова В.А., Нефедова М.А. Роль белков, регулирующих рост нервных волокон, в формировании зуда у больных атопическим дерматитом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20. № 2. С. 125.
4. Byun H.J., Jang D., Lee D.Y., Yang J.M. Immunohistochemical Analysis of Prurigo Nodularis in 209 Patients: Clinicopathological Analysis between Atopic and Non-Atopic Patients and between Treatment Response Groups // Ann Dermatol. 2021. Vol. 28. no. 7 (9). P. 333-338.
5. Kawana S., Liang Z., Nagano M., Suzuki H. Role of substance P in stress-derived degranulation of dermal mast cells in mice // J. Dermatol Sci. 2006. Vol. 42. no. 1. P. 47-54.
6. Мачарадзе Д.Ш. Триптаза у детей в практике аллерголога // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2021. Т. 1. № 64. С. 4-14.

7. Wilcock A., Bahri R., Bulfone-Paus S., Arkwright P.D. Mast cell disorders: From infancy to maturity // *Allergy*. 2019. Vol. 74. no. 1. P. 53-63.
8. Valent P., Horny H.P., Triggiani M., Arock M. Clinical and laboratory parameters of mast cell activation as basis for the formulation of diagnostic criteria // *Int Arch Allergy Immunol*. 2011. Vol. 156. no. 2. P. 119-127.
9. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пруриго. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2015. 15 с.
10. Weisshaar E. Antihistaminika bei Pruritus: Das Ende einer Ära? [Antihistamines for treating pruritus: The end of an era?] // *Hautarzt*. 2020. Vol. 71. no. 7. P. 525-527.
11. Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В. Антигистаминные препараты в дерматологии // *Клиническая дерматология и венерология*. 2018. Т. 17. № 1. С. 14-21.
12. Круглова Л.С., Бакулев А.Л. Левоцетиризин в комплексном лечении больных аллергическим дерматитом // *Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2022. Т. 6, № 2. С. 105-109.
13. Круглова Л.С., Татаурщикова Н.С., Типаева Е.В. Вопросы длительного применения антигистаминных препаратов // *Фарматека*. 2021. Т. 28, № 14. С. 87-93.
14. Применение цетиризина и левоцетиризина у пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами: вопросы повышения дозировки и длительности применения. Резолюция совета экспертов // *Эффективная фармакотерапия*. 2022. Т. 18, № 25. С. 6-14.
15. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. 352 с.