

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРУРИЦЕПТИВНОГО ЗУДА И СЕНСИТИЗАЦИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Николаева Т.В., Николаев А.Д.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России», Оренбург,
e-mail: office@orgma.ru

Цель исследования состояла в систематизации и представлении современных данных о подходах к классификации кожного зуда и патофизиологических механизмах прурицептивного зуда и сенситизации на примере атопического дерматита. Проведены анализ и обобщение материалов полнотекстовых статей, размещенных в поисковой системе PubMed за период с 2014 по 2024 годы; для поиска использовались следующие поисковые запросы: pruritus, itch, pathogenesis, pathomechanism, atopic dermatitis, allokinesis, hyperknesis, sensitivity. В основе патогенеза хронического зуда при атопическом дерматите лежат сложные нейро-эпителиально-иммунные взаимодействия. Прурицептивная система представлена периферическими медиаторами зуда, селективными к восприятию зуда рецепторами, включая первичные афферентные С-волокна соматосенсорных нейронов, иннервирующих кожу, нейронов спинного мозга и интеграционные центры головного мозга, обрабатывающие сигнал зуда. К селективным прурецепторам при атопическом дерматите относят каналы транзитного рецепторного потенциала (TRPA1, TRPV1), рецепторы, связанные с G-белком Mas (Mrgpr), рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), включая рецепторы, активируемые протеазой (PAR2 и PAR4), рецепторы каннабиондов (CB-R1, CB-R2). Медиаторами и модуляторами хронического зуда являются биологически активные вещества, секретируемые кератиноцитами и терминалиями нервных волокон, в частности тимический стромальный лимфопоэтин, субстанция Р, фактор роста нервов. Особую роль в инициации и поддержании зуда играют цитокины Т-хелперов 2-го типа. Хронический зуд при атопическом дерматите ассоциирован с нейроанатомическими изменениями в коже и явлениями центральной и периферической сенситизации, объясняющими феномены аллокинеза и гиперкинеза при атопическом дерматите. Выявление путей и механизмов зуда при атопическом дерматите позволило обосновать терапевтические цели, к которым относят нормализацию барьерных свойств кожи, подавление иммунных каскадов и снижение активации структур центральной нервной системы.

Ключевые слова: зуд, атопический дерматит, патофизиология, механизм, сенситизация, аллокинез, гиперкинез.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF PRURICEPTIVE ITCHING AND SENSIT

Nikolaeva T.V., Nikolaev A.D.

Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg,
e-mail: office@orgma.ru

The aim of the study was to systematize and present modern data on approaches to the classification of skin itching and pathophysiological mechanisms of pruriceptive itching and sensitization using atopic dermatitis as an example. An analysis and generalization of materials from full-text articles posted in the PubMed search engine for the period from 2014 to 2024 was carried out; The following search queries were used for the search: «pruritus», «itch», «pathogenesis», «pathomechanism», «atopic dermatitis», «allokinesis», «hyperknesis», «sensitivity». The pathogenesis of chronic itching in atopic dermatitis is based on complex neuro-epithelial-immune interactions. The pruriceptive system is represented by peripheral mediators of itching, receptors selective for the perception of itching, including primary afferent C-fibers of somatosensory neurons innervating the skin, neurons of the spinal cord and integration centers of the brain processing the itching signal. Selective prureceptors in atopic dermatitis include transient receptor potential channels (TRPA1, TRPV1), G-protein-coupled receptors Mas (Mrgpr), G-protein-coupled receptors (GPCR), including protease-activated receptors (PAR2 and PAR4), and cannabinoid receptors (CB-R1, CB-R2). Mediators and modulators of chronic itching are biologically active substances secreted by keratinocytes and nerve fiber terminals, in particular, thymic stromal lymphopoietin, substance P, and nerve growth factor. T-helper 2 cytokines play a special role in the initiation and maintenance of itching. Chronic itching in atopic dermatitis is associated with neuroanatomical changes in the skin and central and peripheral sensitization phenomena, which explain the phenomena of allokinesis and hyperkinesis in atopic dermatitis. Elucidation of the pathways and mechanisms of itching in atopic dermatitis made it possible to substantiate therapeutic goals, which include normalization of the barrier properties of the skin, suppression of immune cascades and reduction of activation of the structures of the central nervous system.

Keywords: pruritus, itch, atopic dermatitis, pathophysiology, mechanism, sensitization, allokinesis, hyperkinesis.

Определение зуда как «неприятного ощущения, вызывающего желание почесаться», данное Сэмюэлем Хаффенрефером в 1660 году, продолжает использоваться авторами тематических статей [1, 2]. Феномен зуда рассматривается как эволюционно древний физиологический защитный механизм, направленный на удаление или предотвращение действия потенциально вредных факторов окружающей среды. Зуд является наиболее частым симптомом кожных болезней, возникает при злокачественных новообразованиях, метаболических, эндокринных и инфекционных заболеваниях, психосоматических и психических расстройствах, при приеме некоторых лекарств [3, 4]. В связи с этим понимание различий в патофизиологических механизмах возникновения зуда при отдельных заболеваниях приобретает решающее значение с терапевтической точки зрения [1, 5].

Цель исследования состояла в систематизации и представлении современных данных о подходах к классификации кожного зуда и патофизиологических механизмах прурицептивного зуда и сенситизации на примере атопического дерматита.

Материалы и методы исследования: проведены анализ и обобщение материалов полнотекстовых статей, размещенных в поисковой системе PubMed за период с 2014 по 2024 годы; для поиска использовались следующие поисковые запросы: pruritus, itch, pathogenesis, pathomechanism, atopic dermatitis, allokinesis, hyperknesis, sensitivity.

Результаты исследования и их обсуждение

Ощущение зуда может возникать в коже, слизистых оболочках и роговице. Это сенсорное явление, как правило, характеризуется негативным аффективным компонентом и возникновением двигательной реакции в виде расчесывания [6].

Применяются различные подходы к классификации зуда. По происхождению зуд классифицируют на центральный и периферический, по распространенности – на локализованный и генерализованный, по длительности существования – на острый и хронический. Последний представляет собой непрерывный зуд продолжительностью более 6 недель [7]. Учитывая нейрофизиологические механизмы, зуд подразделяют на прурицептивный, нейропатический, нейрогенный и психогенный [6]. Прурицептивный зуд – это периферический зуд, исходящий из кожи и возникающий при ряде острых и хронических дерматозов (таких как атопический дерматит, экземы, красный плоский лишай, псориаз, чесотка, крапивница и др.). Нейропатический зуд вызван первичным неврологическим заболеванием центральной или периферической нервной системы, ощущение зуда при этом вызвано повреждением нерва (опоясывающий герпес, рассеянный склероз), сдавлением или раздражением нерва (брахиорадиальный зуд) [8]. Нейрогенный зуд – зуд центрального происхождения, он возникает при системных заболеваниях, при патологии других органов и систем (не кожи). Примером является зуд, возникающий при терминальной стадии почечной

недостаточности, холестазе, злокачественных новообразованиях, дисфункции щитовидной железы, сахарном диабете. Психогенный зуд связан с психологическими или психиатрическими расстройствами (паразитофобией, обсессивно-компульсивным расстройством), к нему относят и так называемый заразный зуд [6, 9].

Патофизиология зуда основана на взаимодействии компонентов кожи, нервной и иммунной систем [5]. Кожа иннервируется густой сетью афферентных чувствительных нервных волокон, из них около 10% относятся к пруритивным, проводящим сигнал зуда [2]. Пруритивные волокна представляют собой тонкие безмиелиновые С-волокна диаметром 0,2–1,5 мкм, со скоростью проведения импульса 1–2 м/с [10, 11]. Они являются периферическими аксонами псевдоуниполярных нейронов, тела которых лежат в спинномозговых узлах (СМУ) [12]. Свободные нервные окончания этих клеток относят к низкопороговым механорецепторам, активируемым болью, термическими раздражителями, они несут специфические рецепторы, воспринимающие сигнал зуда (прурецепторы). На конечных ветвях свободных нервных окончаний имеются расширения, из которых в случае активации прурецепторов высвобождаются нейромедиаторы, как правило, усиливающие зуд и нейрогенное воспаление [5, 13]. Прурецепторы не функционируют изолированно, они являются частью интерактивной среды, куда входят кератиноциты, иммунные клетки, микробиом, структуры, обеспечивающие функции эпидермального барьера. Взаимодействие пруритивных нервных окончаний с компонентами этой среды обеспечивается множеством медиаторов [5].

Исторически изучение механизмов зуда было сосредоточено на влиянии гистамина [14, 15]. Поэтому одна из используемых функциональных классификаций пруритивных волокон и путей основана на чувствительности к гистамину. С учетом этого сигнал зуда может проводиться двумя различными классами С-волокон. Первый класс – гистамин-зависимые механонечувствительные волокна, устойчиво реагирующие на гистамин. Второй класс – гистамин-нечувствительные полимодальные прурецепторы, реагирующие на механические, термические и химические стимулы [11]. Разделение этих двух систем начинается на периферии, где каждая из них имеет свои собственные рецепторы, специализированные пути и структуры. В зависимости от пути передачи зуда классифицируются и пруритогены. Гистамин-зависимые С-волокна активируются гистамином, фактором, активирующим тромбоциты, и серотонином. Гистамин-независимые С-волокна активируются протеазами (такими как трипсин, каллеkreины, катепсин), термическим стромальным лимфопоэтином (TSL), нейротрофинами (NGF), интерлейкинами (ИЛ, ИЛ-13, ИЛ-31), нейропептидами (субстанция Р (SP), пептид, родственная гену кальцитонина (CGRP)), белками кератиноцитов,

химическими веществами окружающей среды, молекулами патогенного происхождения [2, 10].

В восприятии зуда независимо от провоцирующего фактора первым событием является связывание пруритогена и прурецептора. После активации прурецептора в нервном волокне возникает электрический импульс, который по периферическому аксону распространяется через тело клетки псевдоуниполярного нейрона, расположенного в СМУ, к центральному аксону. Центральный аксон в составе заднего корешка вступает в серое вещество спинного мозга и передает импульсы на вставочные нейроны. Аксоны вставочных нейронов выходят в белое вещество в составе латерального спиноталамического пути. Для передачи пруритического импульса от гистамин-зависимых и гистамин-независимых нейронов существуют отдельные спиноталамические пути передачи. Вставочные нейроны могут модулировать афферентные сигналы, передаваемые в головной мозг. Волокна спиноталамического пути направляются в таламус, откуда информация проецируется на высшие корковые структуры обработки зуда с последующим формированием двигательного компонента [2].

Архетипической моделью для изучения хронического зуда является атопический дерматит (АД). Понимание механизмов хронического зуда при АД необходимо для обоснования использования средств и методов его коррекции. С этой точки зрения при рассмотрении вопроса о хроническом зуде важно уделить внимание не иммунным каскадам, а задействованным нейронным путям хронического зуда при АД. В патогенезе хронического пруритического зуда при АД активируется преимущественно гистамин-независимый путь [16]. Периферические нервные волокна, воспринимающие зуд, как указывалось ранее, имеют специализированные рецепторы, способные обнаруживать изменения внешних сигналов. Существует множество рецепторов и еще большее количество их специализированных лигандов. В восприятии сигналов, передаваемых по этому пути, участвуют два семейства рецепторов: каналы транзитного рецепторного потенциала (TRP)V1 и TRPA1 и рецепторы, связанные с G-белком Mas (Mrgpr) [2, 7], а кроме того – рецепторы цитокинов, преимущественно Th2-профиля (IL-4R, IL-13R, IL-31R), и рецепторы к TSL. Каналы транзитного рецепторного потенциала функционируют как клеточные сенсоры для температуры и осмотической концентрации. Они экспрессируются как нейронами, так и многими ненеурональными клетками (кератиноцитами, тучными клетками, дендритными клетками, популяциями кератиноцитов волосяных фолликулов). Воспаление является общим активатором каналов TRP. Экспрессия TRPV1, TRPA1 при АД повышена. Эти каналы играют ключевую роль в пролиферации клеток, воспалении и распространении сигналов зуда. Воспалительные продукты (NGF, брадикинин, инсулиноподобный фактор роста 1) усиливают

экспрессию на цитоплазматической мембране сенсорных нейронов TRPV1. В зудящей коже при АД сверхэкспрессированы TRPV1, TRPA1, Mrgprs, рецепторы, активируемые протеазой (PAR)2, PAR4 [1, 2, 10].

Каналы транзиторного рецепторного потенциала реагируют на различные стимулы: ионы, небольшие молекулы, тепловые и механические воздействия. Каналы экспрессируются на различных типах клеток: на нейронах, иммунных клетках, кератиноцитах – и участвуют в качестве сенсоров для поддержания гомеостаза кожи. При АД многим гистамин-независимым прурецепторам для передачи сигнала необходимы кальциевые ионные каналы транзиторного рецепторного потенциала TRPA1 и TRPV1. Канал TRPA1 – чувствительный к холоду, активируется низкой температурой (≈ 17 градусов Цельсия) канал; он специфически активируется алкалоидами васаби, хрена, горчичного масла, а также коричневым альдегидом [1, 2]. При АД установлена повышенная экспрессия этого рецептора на чувствительных нервах, тучных клетках и кератиноцитах. TRPA1 активируется воспалительными медиаторами: брадикинином, производными арахидоновой кислоты, простагландинами. Деполяризация канала вызывает высвобождение SP, CGRP, нейрокининов. Это приводит к вазодилатации, экстравазации воспалительных клеток и нейрогенному воспалению. TRPA1 ко-экспрессируется с TrkA NGF и TRPV1 [2, 7]. Помимо передачи сигналов хронического зуда, TRPA1 является основным сенсором нарушения кожного барьера, участвует в изменениях кожи, связанных с циклом «зуд – расчесывание», вызванным сухостью кожи. Роль в патогенезе хронического зуда и АД многофакторная и противоречивая. С одной стороны, это прурецептор, с другой – агонисты TRPA1 ускоряют восстановление кожного барьера, увеличивая экспрессию молекул эпидермальной адгезии и белков внеклеточного матрикса [16].

Канал TRPV1 – термочувствительный канал, играющий центральную роль в патогенезе зуда. TRPV1 стимулируется низкопороговым теплом менее 43 градуса Цельсия и ацидозом (pH менее 5,9). Специфически активируется капсаицином – ванилоидным ингредиентом острого перца чили [1, 2, 7]. Активация TRPV1 также опосредуется аденозинтрифосфатом, фактором некроза опухоли- α , гистамином, NGF, простагландинами, воспалительными цитокинами и другими лигандами. Большинство веществ, высвобождаемых при воспалении, смещают порог активации TRPV1 в сторону более физиологичных температур, это приводит к хронической сенситизации TRPV1. Изменение температуры кожи и нарушение регуляции pH могут модулировать ощущение зуда у человека [7]. Активация TRPV1 влияет на клеточную пролиферацию и дифференцировку, апоптоз приводит к высвобождению цитокинов и медиаторов из ненейрональных клеток (интерлейкинов, простагландинов, факторов роста). Известен паттерн совместной локализации TRPV1 на первичных афферентных волокнах с

рецепторами каннабиоидов (CB-R). Эндоканнабиоид анандамин и экзоканнабиоиды, связываясь с CB-R1 и CB-R2, идентифицированы на эпидермальных кератиноцитах и других ненейрональных клетках кожи. На кератиноцитах активация CB-R2 приводит к высвобождению бета-эндорфина – противозудного и обезболивающего продукта проопиомеланокортина [17].

Рецепторы, связанные с G-белком, – это трансмембранные рецепторы GPCRs, которые четко связаны с зудом. Их лиганды являются прямыми медиаторами зуда, когда родственные рецепторы экспрессируются на нейронах, и косвенными, когда GPCRs экспрессируются на ненейрональных клетках. Среди связанных с G-белком рецепторов одну из ключевых ролей в патофизиологии хронического зуда при АД играют рецепторы, активируемые протеазой (PAR2 и PAR4) [16]. Это уникальные рецепторы, поскольку они активируются путем протеолитического расщепления собственного внеклеточного N-конца. Активация PAR2 и PAR4 эндогенными и экзогенными протеазами приводит к индукции гистамин-независимого зуда. PAR2 экспрессируется афферентными нервными волокнами, кератиноцитами, эндотелиальными и тучными клетками. Источниками эндогенных протеаз, таких как трипсин, триптаза, катепсин, каллекреин, служат тучные клетки и макрофаги. PAR2 и PAR4 являются «рецепторами тревоги» для экзогенных протеаз (клещей домашней пыли, бактерий, особенно золотистого стафилококка, растительных и животных токсинов). Активация PAR2 протеазами приводит к высвобождению из кератиноцитов (КЦ), нервных волокон, эндотелиальных клеток ряда пруритогенов (SP, PRGC, TSLP, ИЛ-33), кроме того, стимулируется высвобождение медиаторов (каллекреина и TSLP), что вызывает зуд и нейрогенное воспаление. Экспрессия PAR2 значительно увеличена как в пораженной коже, так и в непораженной коже наряду с повышенным уровнем эндогенных агонистов, главным образом триптазы [18].

В патогенезе хронического гистамин-независимого зуда участвуют около 10 рецепторов Mrgprs, которые реагируют на вредные механические стимулы, раздражители, температуру, ряд пруритогенов. Экспрессия Mrgprs ограничена нейронами, опосредующими восприятие зуда, а также тучными клетками. При этом нейроны и тучные клетки находятся в непосредственной близости друг от друга и взаимодействуют в эпидермисе, где наблюдается нейроиммунное воспаление при АД. Mrgprx2 на периферических нервных волокнах является рецептором для субстанции Р. Активация Mrgprs приводит к высвобождению кожными нейронами нейропептидов – SP и CGRP (пептида, связанного с геном кальцитонина). Нейропептиды могут стимулировать высвобождение КЦ провоспалительных медиаторов, таких как SP и CGRP (пептида, связанного с геном кальцитонина). Этот механизм прямой связи способствует дальнейшему нейрогенному воспалению, пролиферации КЦ и утолщению эпидермиса, т.е. участвует в формировании поражений кожи. Следовательно, устанавливается

двунаправленная сенсорная нейронно-нечейронная клеточная сеть, которая лежит в основе патогенеза хронического зуда при АД [8].

АД характеризуется дефектами кожного барьера, которые преобладают в роговом слое как кожи в очагах поражения, так и в видимо неизменной кожи [19]. Нарушение барьерной функции проявляется, прежде всего, в увеличении трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ). ТЭПВ прямо связана с интенсивностью зуда при АД. Многофакторный механизм ТЭПВ, ассоциированный с функциональными и структурными нарушениями, в итоге приводит к ксерозу кожи, увеличению водородного показателя (pH) рогового слоя. Щелочная среда активирует эндогенные протеазы, лиганды рецепторов PAR2 PAR4, что усиливает зуд [18]. Нарушение эпидермального барьера способствует повышению проникновения прuritогенов, в частности экзогенных протеаз, в эпидермис и облегчает контакт с нервными окончаниями, что активирует прурецепторы, усугубляя зуд. Кроме того, происходит стимуляция высвобождения из поврежденных КЦ и активированных нервных волокон нейропептидов SP; TSLP активирует Th2 типа, являющиеся прuritогенами, активирует тучные клетки – источники эндогенных протеаз [20].

Роль микробиома в модуляции зуда является важным аспектом, который следует учитывать в контексте АД [21]. При АД имеют место изменения в метаболизме эпидермальных липидов, выявлена дифференциальная экспрессия жирных кислот, которая считается основной причиной нарушений микробиома при АД, как и конституциональное снижение синтеза кератиноцитами антимикробных пептидов (АМП) (бетадефензина 2,3 и кателицидина), которые разрушают мембраны бактерий. В условиях воспаления, опосредованного Th 2-го типа, значительно снижается экспрессия АМП [22]. Исследования показали снижение разнообразия микробиома, особенно в отношении видов *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.* и других его представителей [19, 23]. Наблюдается повышенная колонизация кожи *S. aureus*, при этом *S. aureus* не является частью нормальной флоры кожи человека, но его можно выделить из пораженной кожи почти у 100% пациентов с АД, и он тесно связан с обострениями и тяжестью АД [24]. Считается, что такая колонизация *S. aureus* происходит из-за снижения уровня антимикробных пептидов и экспрессии адгезинов *S. aureus* [22]. В сочетании с нарушением кожного барьера *S. aureus* запускает высвобождение воспалительных цитокинов из кератиноцитов, что приводит к дифференцировке клеток Th2. Факторы вирулентности, выделяемые *S. aureus*, играют роль в разрушении кожного барьера, и их действие усиливается в присутствии цитокинов 2-го типа. В то же время производство цитокинов Th2 усиливается суперантигенами *S. aureus*. Более того, *S. aureus* секретирует протеазы, которые связывают рецепторы PAR и вызывают зуд при АД негистаминергическим путем [19, 21]. Важной особенностью *S. aureus* является склонность к образованию биопленок,

почти повсеместно встречающихся в пораженной коже при АД. Биопленки представляют собой сложные микробные сообщества, окруженные внеклеточными полимерными веществами, которые дают бактериям преимущества с точки зрения уклонения от иммунного ответа хозяина и устойчивости к действию антибиотиков. Кроме того, биопленки повреждают КЦ, что усиливает секрецию ими TSLP, считающегося основным регулятором Th2-индуцированного воспаления в коже при АД. Активация Th2 воспаления, сопровождающаяся синтезом цитокинов IL-4, IL-13, оказывает ингибирующее действие на АМП и приводит к усилению зуда [24].

Нарушение кожного барьера сопряжено с повреждением кератиноцитов. Во многих отношениях кератиноциты по составу и профилю экспрессии похожи на нейроны, специфичные для зуда, что не удивительно в связи с общностью эмбрионального происхождения этих клеток. Поврежденные кератиноциты высвобождают пруритогенные молекулы (протеазы, SP, фактор роста нервов (NGF), эндоканнабиноиды, TSLP и др.) и экспрессируют различные рецепторы, участвующие в ощущении зуда (PAR2, TRPV1 и др.) [25]. Таким образом, КЦ могут как активировать прурецепторы чувствительных волокон, так и сами могут активироваться путем связывания пруритогенных молекул своими поверхностными рецепторами. Среди нейропептидов, синтезируемых и чувствительными нейронами, и КЦ, важное значение в патогенезе хронического зуда при АД имеет SP [26]. Субстанция Р играет важную роль в нейрогенном воспалении при АД, повышает экспрессию NGF в КЦ. Нейроны, экспрессирующие SP, находятся в прямой связи с тучными клетками. В соответствующих концентрациях SP приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов (фактора некроза опухоли-α, LBT4, PGD2 и др.) из тучных клеток, КЦ, кожных нервных окончаний, связываясь с рецепторами на этих клетках. Это способствует высвобождению дополнительных медиаторов зуда и поддержанию воспаления. Синтезируемый кератиноцитами TSLP прямо активирует прурецепторы и способствует воспалению в коже, являясь индуктором иммунной поляризации Th2 [21]. Т-хелперы 2 высвобождают цитокины, являющиеся пруритогенами, в частности IL-4, IL13, IL-31 [20]. Выработка TSLP зависит от активности PAR2, после активации этих рецепторов протеазой запускается экспрессия TSLP.

Общность экспрессируемых медиаторов и рецепторов в КЦ и нервных волокнах при АД способствует развитию петель прямой связи в патогенезе хронического зуда при АД [21].

Хронический зуд при АД не только усугубляет нарушения кожного барьера, лихенизацию и эпидермальную гиперплазию, но и изменяет нейроанатомию кожи [8, 27]. В зудящей коже пациентов, страдающих АД, выявлено глубокое разрежение внутриэпидермальных нервных волокон при увеличении их разветвления [28, 29].

Нейроанатомические изменения в атопической коже поддерживают зуд и ассоциированы с механизмами центральной и периферической сенситизации [8]. Предполагается, что центральная и периферическая сенситизация соответственно обусловлены сенситизацией спинномозговых нейронов и периферических нейронов. Последняя связана с нейроанатомическими изменениями, зависящими от тонкого баланса между факторами роста нервов (NGF) и факторами редукции нервов, в частности семафорином 3А (SEMA3A), вырабатываемым КЦ [1, 2]. В случае центральной сенситизации нейроны пруритивного спиноталамического пути более энергично реагируют на обычные прuritогенные сигналы от пруритивных первичных нейронов [8, 30].

Описаны две формы сенситизации – аллокинез и гиперкинез. Аллокинез описывает восприятие зуда пациентом после нанесения стимула, в обычных условиях не являющегося прuritогенным [31]. Аллокинез часто наблюдается при АД и объясняет жалобы пациентов на усиление зуда при переодевании, контакте с тканями, потоотделении. Гиперкинез подразумевает состояния, при которых наблюдается усиление зуда по отношению к стимулам, обычно вызывающим зуд или пониженный порог зуда по отношению к прuritогенному стимулу, то есть описывает состояние чрезмерной реакции на прuritогенные стимулы [30].

Известна общность пруритивной и ноцицептивной систем. Она определяется сходством механизмов передачи сигнала от периферических нервов к центрам интеграции, множеством общих рецепторов и медиаторов, включая NGF, SP, простагландины, серотонин, каннабиониды и другие, функциональным перекрытием интеграционных центров в центральной нервной системе, обрабатывающих сигналы и формирующих ответные реакции [10, 30]. Известный клинический феномен, заключающийся в облегчении зуда в случае биопсирующих расчесов, объясняется тем, что сенситизация может привести к потере болевого торможения, и боль, вызванная расчесыванием, будет подавлять зуд [10].

Заключение. Таким образом, в основе патогенеза хронического зуда при атопическом дерматите лежат сложные нейро-эпителиально-иммунные взаимодействия. Пруритивная система представлена периферическими медиаторами зуда, селективными к восприятию зуда рецепторами, включая первичные афферентные С-волокна соматосенсорных нейронов, иннервирующих кожу, нейронов спинного мозга и интеграционные центры головного мозга, обрабатывающие сигнал зуда. К селективным пруритивным рецепторам при атопическом дерматите относят каналы транзиторного рецепторного потенциала (TRPA1, TRPV1), рецепторы, связанные с G-белком Mas (Mrgpr), рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), включая рецепторы, активируемые протеазой (PAR2 и PAR4), рецепторы каннабионидов (CB-R1, CB-R2). Медиаторами и модуляторами хронического зуда являются биологически активные вещества, секретируемые кератиноцитами и терминалиями нервных волокон, в частности

тимический стромальный лимфопоэтин, субстанция Р, фактор роста нервов. Особую роль в инициации и поддержании зуда играют цитокины Т-хелперов 2-го типа. Хронический зуд при atopическом дерматите ассоциирован с нейроанатомическими изменениями в коже и явлениями центральной и периферической сенситизации, объясняющими феномены аллокинеза и гиперкинеза при atopическом дерматите. Выяснение путей и механизмов зуда при atopическом дерматите позволило обосновать терапевтические цели, к которым относят нормализацию барьерных свойств кожи, подавление иммунных каскадов и снижение активации структур центральной нервной системы.

Список литературы

1. Hassan I., Haji M.L. Understanding itch: an update on mediators and mechanisms of pruritus // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2014. Vol. 80. Is. 2. P. 106-14. DOI: 10.4103/0378-6323.129377.
2. Cevikbas F., Lerner E.A. Physiology and Pathophysiology of Itch // Physiol. Rev. 2020. Vol. 1. Is. 100(3). P. 945-982. DOI: 10.1152/physrev.00017.2019.
3. Jovanović M. Current concepts of pathophysiology, epidemiology and classification of pruritus // Srп. Arh. Celok. Lek. 2014. Vol. 142. Is. 1-2. P. 106-12. DOI: 10.2298/sarh1402106j.
4. Ferreira B.R., Pio-Abreu J.L., Figueiredo A., Misery L. Pruritus, Allergy and Autoimmunity: Paving the Way for an Integrated Understanding of Psychodermatological Diseases? // Front Allergy. 2021. Vol. 17. Is. 2. P. 688999. DOI: 10.3389/falgy.2021.688999.
5. Navarro-Triviño F.J. Pruritus in Dermatology: Part 1 - General Concepts and Pruritogens // Actas Dermosifiliogr. 2023. Vol. 114. Is. 6. P. 512-522. DOI: 10.1016/j.ad.2023.03.003.
6. Anzelc M., Burkhart C.G. Pain and Pruritus: a study of their similarities and differences // Int. J. Dermatol. 2020. Vol. 59. Is. 2. P. 159-164. DOI: 10.1111/ijd.14678.
7. Shirolkar P., Mishra S.K. Role of TRP ion channels in pruritus // Neurosci. Lett. 2022. Vol. 768. P. 136379. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136379.
8. Renkhold L., Wiegmann H., Pfliderer B., Süer A., Zeidler C., Pereira M.P., Schmelz M., Ständer S., Agelopoulos K. Scratching increases epidermal neuronal branching and alters psychophysical testing responses in atopic dermatitis and brachioradial pruritus // Front. Mol. Neurosci. 2023. Vol. 19. Is. 16. P. 1260345. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1260345.
9. Kahremany S., Hofmann L., Harari M., Gruzman A., Cohen G. Pruritus in psoriasis and atopic dermatitis: current treatments and new perspectives // Pharmacol. Rep. 2021. Vol. 73. Is. 2. P. 443-453. DOI: 10.1007/s43440-020-00206-y.

10. Le Pors C., Talagas M., Abasq-Thomas C., Henry S., Misery L., Roué J.M. What Do We Know about Pruritus in Very Young Infants? A Literature Review // *Cells*. 2021. Vol. 10. Is. 10. P. 2788. DOI: 10.3390/cells10102788.
11. Yosipovitch G., Berger T., Fassett M.S. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020. Vol. 34. Is. 2. P. 239-250. DOI: 10.1111/jdv.15973.
12. Yosipovitch G., Rosen J.D., Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 142. Is. 5. P. 1375-1390. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.005.
13. Sutaria N., Adawi W., Goldberg R., Roh Y.S., Choi J., Kwatra S.G. Itch: Pathogenesis and treatment // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022. Vol. 86. Is. 1. P. 17-34. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.07.078.
14. Andersen H.H., Elberling J., Sølvsten H., Yosipovitch G., Arendt-Nielsen L. Nonhistaminergic and mechanical itch sensitization in atopic dermatitis // *Pain*. 2017. Vol. 158. Is. 9. P. 1780-1791. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000980.
15. Fan J., Mishra S.K. The emerging role of neuroimmune interactions in atopic dermatitis and itch // *FEBS J.* 2022. Vol. 289. Is. 10. P. 2723-2735. DOI: 10.1111/febs.15860.
16. Yosipovitch G., Kim B., Luger T., Lerner E., Metz M., Adiri R., Canosa J.M., Cha A., Ständer S. Similarities and differences in peripheral itch and pain pathways in atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2024. Vol. 153. Is. 4. P. 904-912. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.10.034.
17. Caterina M.J. TRP channel cannabinoid receptors in skin sensation, homeostasis, and inflammation // *ACS Chem. Neurosci.* 2014. Vol. 19. Is. 5(11). P. 1107-16. DOI: 10.1021/cn5000919.
18. Toyama S., Tominaga M., Takamori K. Connections between Immune-Derived Mediators and Sensory Nerves for Itch Sensation // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. Is. 22. P. 12365. DOI: 10.3390/ijms222212365.
19. Yamamura Y., Nakashima C., Otsuka A. Interplay of cytokines in the pathophysiology of atopic dermatitis: insights from Murin models and human. *Front Med (Lausanne)*. 2024. Vol. 11. P. 1342176. DOI: 10.3389/fmed.2024.1342176.
20. Meng J., Li Y., Fischer M.J.M., Steinhoff M., Chen W., Wang J. Th2 Modulation of Transient Receptor Potential Channels: An Unmet Therapeutic Intervention for Atopic Dermatitis // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 696784. DOI: 10.3389/fimmu.2021.696784.
21. Steinhoff M., Ahmad F., Pandey A., Datsi A., Al Hammadi A., Al-Khawaga S., Al-Malki A., Meng J., Alam M., Buddenkotte J. Neuroimmune communication regulating pruritus in atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022. Vol. 149. Is. 6. P. 1875-1898.

DOI: 10.1016/j.jaci.2022.03.010.

22. Stolarczyk A., Perez-Nazario N., Knowlden S.A., Chinchilli E., Grier A., Paller A., Gill S.R., De Benedetto A., Yoshida T., Beck L.A. Bleach baths enhance skin barrier, reduce itch but do not normalize skin dysbiosis in atopic dermatitis // *Arch. Dermatol. Res.* 2023. Vol. 315. Is. 10. P. 2883-2892. DOI: 10.1007/s00403-023-02723-1.
23. Kaczmarek A., Kwiatkowska D., Skrzypek K.K., Kowalewski Z.T., Jaworecka K., Reich A. Pathomechanism of Pruritus in Psoriasis and Atopic Dermatitis: Novel Approaches, Similarities and Differences // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. Is. 19. P. 14734. DOI: 10.3390/ijms241914734.
24. Gonzalez T., Biagini Myers J.M., Herr A.B., Khurana Hershey G.K. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017. Vol. 23. Is. 17(12). P 81. DOI: 10.1007/s11882-017-0750-x.
25. Mack M.R., Kim B.S. The Itch-Scratch Cycle: A Neuroimmune Perspective // *Trends Immunol.* 2018. Vol. 39. Is. 12. P. 980-991. DOI: 10.1016/j.it.2018.10.001.
26. Martins M.S., Almeida I.F., Cruz M.T., Sousa E. Chronic pruritus: From pathophysiology to drug design // *Biochem. Pharmacol.* 2023. Vol. 212. P. 115568. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115568.
27. Rinaldi G. The Itch-Scratch Cycle: A Review of the Mechanisms // *Dermatol. Pract. Concept.* 2019. Vol. 9. Is. 2. P. 90-97. DOI: 10.5826/dpc.0902a03.
28. Ronchi G., Fregnan F., Muratori L., Gambarotta G., Raimondo S. Morphological Methods to Evaluate Peripheral Nerve Fiber Regeneration: A Comprehensive Review // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. Is. 3. P. 1818. DOI: 10.3390/ijms24031818.
29. Agelopoulos K., Renkhold L., Wiegmann H., Dugas M., Süer A., Zeidler C., Schmelz M., Pereira M.P., Ständer S. Transcriptomic, Epigenomic, and Neuroanatomic Signatures Differ in Chronic Prurigo, Atopic Dermatitis, and Brachioradial Pruritus // *J. Invest. Dermatol.* 2023. Vol. 143. Is. 2. P. 264-272.e3. DOI: 10.1016/j.jid.2022.08.042.
30. Andersen H.H., Akiyama T., Nattkemper L.A., van Laarhoven A., Elberling J., Yosipovitch G., Arendt-Nielsen L. Alloknosis and hyperknosis-mechanisms, assessment methodology, and clinical implications of itch sensitization // *Pain.* 2018. Vol. 159. Is. 7. P. 1185-1197. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001220.
31. Andersen H.H., Marker J.B., Hoeck E.A., Elberling J., Arendt-Nielsen L. Antipruritic effect of pretreatment with topical capsaicin 8% on histamine- and cowhage-evoked itch in healthy volunteers: a randomized, vehicle-controlled, proof-of-concept trial // *Br. J. Dermatol.* 2017. Vol. 177. Is. 1. P.107-116. DOI: 10.1111/bjd.15335.