

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ ЗУДА И БОЛИ

Ярослав Владимирович Файзуллин^{1,2} Елена Владимировна Файзуллина¹,
Раиса Ридовна Гиниатуллина³

¹Казанский государственный медицинский университет, кафедра дерматовенерологии,
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: iaroslav.faizullin@gmail.com, ²Friedrich-Alexander
University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany, ³Университет Восточной Финляндии,
Финляндия, Kuopio, Yliopistonranta 1, PL 1627, 70211

Реферат. Обзор посвящен нейроанатомическим, нейрофизиологическим и нейрохимическим механизмам зуда. Роль периферических ноцицептивных нейронов и центральной нервной системы в развитие зуда рассмотрена в сравнении с известными механизмами боли. Описаны и проанализированы механизмы зуда при ряде дерматозов и дерматитов.

Ключевые слова: зуд, боль, центральная и периферическая индукция зуда, расчесывание, контроль зуда.

COMPARATIVE PATHOGENESIS OF PRURITUS AND PAIN

Yaroslav V. Faizullin^{1,2} Elena V. Faizullina¹,
Raisa R. Giniatullina³

¹ Kazan State Medical University, Department of
Dermatovenerology, 420012, Kazan, Butlerov street, 49,
e-mail: iaroslav.faizullin@gmail.com ²Friedrich-Alexander
University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany,

³University of Eastern Finland, Finland, Kuopio,
Yliopistonranta 1, PL 1627, 70211,

The review presents neuroanatomical, neurophysiological and neurochemical mechanisms of pruritus. The role of the peripheral nociceptive neurons and the central nervous system in itch development is elucidated in comparison with the known mechanisms of pain. The contribution of pruritus to a number of dermatoses and dermatitis is also presented.

Key words: itching, pain, central and peripheral induction of itching, scratching, itching control.

Зуд — это неприятное ощущение, провоцирующее рефлекс нанесения механического воздействия на кожу. Как и боль, он рассматривается как защитный механизм организма от внешнего раздражающего воздействия [34]. По мнению Ross S.E. [27], зуд — это чувство, вызывающее желание почесаться, направленное на удаление из кожи потенциально опасных для организма агентов или организмов, например паразитов. Условно зуд можно подразделить на зуд нейропатического и психогенного характера: первый тип возникает при объективном повреждении нейронов (например, при опоя-

сывающем лишае), в то время как зуд психогенного характера встречается преимущественно при обсессивно-компульсивных расстройствах [38]. Удалось генерировать краткую перцепцию зуда посредством электрической стимуляции и сравнить ее с помощью МРТ с болью, также вызванной электрической стимуляцией. Однако специфической для зуда области активации мозга при этом определить не удавалось, если исключалась центральная область болевой реакции [36]. При наличии ряда кожных заболеваний — вульгарного псориаза, экземы, атопического дерматита, психосоматические факторы могут повышать вероятность возникновения зуда, нередко являясь ведущей причиной его хронического характера [6, 8, 17, 19]. При исследовании причин психогенного зуда выяснено, что у пациентов с невротическими эксфолиациями в 58% случаев определяются депрессии, в 45% — навязчивые состояния [29]. Ощущение острого зуда известно каждому человеку в повседневной жизни. Хронический зуд может быть симптомом заболевания, т.е. серьезной терапевтической проблемой, поскольку, как правило, он трудно поддается лечению. Он может сопровождать кожные заболевания (дерматозы и дерматиты), различные системные болезни (цирроз печени), неврологические заболевания (рассеянный склероз, диабетическая нейропатия, а также постгерпетическая невралгия). При дифференциальной диагностике хронического зуда необходимо исключать также гематологические заболевания, злокачественные новообразования, метаболические нарушения и осложнения медикаментозной терапии. Необходимо также помнить о нейропсихических заболеваниях, одним из симптомов которых является зуд.

Механизмы возникновения зуда имеют много общего с механизмами возникновения боли, поскольку они реализуются посредством сходных нейрофизиологических процессов в периферической и центральной нервной системах.

Как осуществляется периферическая индукция зуда? Зуд возникает в периферических тканях, таких как поверхностные слои кожи, слизистая роговицы глаза и пограничные с кожей слизистые оболочки. Аксоны сенсорных нейронов, чувствительных к зуду (прурицепторы), доходят до зернистого слоя кожи [37], тогда как нервные окончания, расположенные в сетчатом слое дермы, в передаче зуда, скорее всего, не участвуют. Так, при воспалительном заболевании кожи – панникулите, возникает не зуд, а боль, поскольку патологический процесс при этом заболевании затрагивает глубоко расположенные слои дермы.

Прурицепторы представляют собой свободные нервные окончания С-волокон, которые активируются различными экзогенными и эндогенными пруритогенами (соединениями, вызывающих зуд). Немиелинизированные афферентные С-волокна, характеризующиеся низкой скоростью проводимости импульса, множественными разветвлениями и обширной территорией иннервации, отвечающие зудом на гистамин, были открыты в 1997 г. Импульс, возникший на периферии в прурицепторах, достигает задних рогов спинного мозга и после переключения через спиноталамический тракт и таламус достигает центрального представительства чувства зуда в коре головного мозга [36]. Также прурицептивная сигнализация может передаваться от спинного мозга через медиальное ядро по восходящим путям к коре передней части поясной извилины и дорсальной островковой коре, образуя собственный путь передачи зуда [7].

Чувствительные к гистамину прурицепторы, не реагирующие на механические раздражения, составляют около 5% от общего количества С-волокон [2]. Повышение температуры снижает порог чувствительности прурицепторов, поэтому у пациентов, страдающих от зуда, при повышении температуры окружающей среды ухудшается состояние.

Спинальные тормозные интернейроны могут ингибировать расположенные рядом с ними прурицептивные нейроны [28]. Поэтому, ослабив это тормозное действие спинальной анальгезией, можно вызвать зуд без участия афферентных прурицептивных нейронов.

Какие области головного мозга вовлечены в передачу сигнала, связанного с зудом? Изучение вовлеченных в зуд областей головного мозга осуществлялось с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Исследования с применением гистаминового точечного теста [24] показали активацию премоторных и префронтальных участков соматосенсорной коры. Экспериментальный гистаминовый зуд сопровождается активацией коры передней части поясной извилины, премоторной и добавочной моторной зон, мозжечка и таламуса. За аффективную и мотивационную составляющую зуда ответственна кора передней части поясной извилины, за пространственно-временные характеристики – соматосенсорная кора, за реакцию расчесывания – премоторная и добавочная моторная кора [7]. При зуде активируются ипсилатеральные моторные области, связанные с запланированной реакцией расчесывания той конечностью, которая должна достать зудящую область. Это отличает зуд от реакции на боль, когда необходима контралатеральная моторная активация, чтобы отдернуть стимулируемую конечность. С помощью ПЭТ было показано, как происходит блокировка зуда болевым воздействием холода [24].

Расчесывание – альтернативная болевая блокировка зуда [9]. Многократные расчесы ингибируют ассоциирующуюся с зудом активность мозга в области передней поясной извилины.

Каков характер взаимодействия боли и зуда? С болью в организме человека ассоциируется избегательный рефлекс, а с зудом – рефлекс чесательный. Ответственные за зуд нейрональные структуры в процессе эволюции развивались как защитная система от агентов, способных нарушить целостность организма. Расчесы – пропорциональный ответ на агенты, попавшие в кожу [26]. Liu et al. в своих исследованиях показывают, что хотя боль способна подавлять зуд, при этом у боли и зуда есть сходные свойства. Во-первых, оба чувства неприятны для пациента. Во-вторых, в процесс вовлекаются одностипные периферические и центральные чувствительные нейроны. В-третьих, в процессы боли и зуда вовлечены одни и те же медиаторы воспаления и нейротрансмиттеры с соответствующими рецепторами, такие как опиоиды, субстанция Р, а также μ - и κ -опиоидные рецепторы, рецепторы PAR-2 [21]. Боль, как и зуд, проходит (или по крайней мере, уменьшается) после растирания соответствующей области тела. Холод также способен уменьшать актив-

ность первичных афферентных ноцицептивных нейронов, а также зону зудящей кожи на участке аппликации, тогда как нагревание, наоборот, усиливает боль и зуд. Но как только термическое воздействие становится болезненным (например, горячий душ), оно, как и расчески, подавляет зуд сильнее, чем холод [35]. Если ощущение зуда можно ослабить болевым раздражением, то анальгезия усиливает зуд [1]. Так, при спинальной аппликации опиоидов (агонистов μ -опиоидов), вызывающих спинальную анальгезию, возникает сегментарный зуд [29]. В свою очередь, некоторые прuritогены вызывают воспалительную боль, а при определенных обстоятельствах некоторые аллогены провоцируют появление зуда.

Механизмы сенситизации. Важнейший индуктор боли при воспалении – сенситизация ноцицептивных нервных окончаний. При atopическом дерматите такие медиаторы воспаления, как брадикинин, простагландины и серотонин, активируют как прuritцепторы, так и ноцицепторы, приводя к локальному воспалению и сенситизации сенсорных нейронов [15]. Сенситизацию сенсорных нейронов вызывает также высокая экспрессия известного аллогена – фактора роста нервной ткани (ФРН) в воспаленной и/или травмированной ткани и активация ФРН-рецептора экспрессируемого ноцицептивными нейронами [10]. Аномально высокие уровни ФРН и субстанции Р коррелируют с тяжестью заболевания при atopическом дерматите [32]. Высокие локальные концентрации ФРН и повышенная плотность нервных волокон обнаруживаются у пациентов с контактным дерматитом [16]. Повышенная экспрессия ФРН-рецепторов и высокие концентрации ФРН наблюдаются при узловатом прuritо и в зудящих очагах у больных псориазом [4, 13]. Таким образом, имеются сходные механизмы сенситизации, действующие на периферические сенсорные нейроны при зуде и боли.

Зуд и боль на центральном уровне. Стимуляция периферических ноцицепторов может вызвать не только острую боль, но также сенситизацию нейронов второго порядка в спинном мозге, что приводит к аллодинии и гипералгезии. Аллодиния (восприятие безболезненного воздействия как болезненного) опосредуется миелинизированными механорецепторами вторично, за счет активации афферентных С-волокон [31]. При гипералгезии небольшой по силе укол воспринимается как крайне болезненный. Причем боль вокруг центра воспаления может сохраняться в течение нескольких часов, т.е. дольше,

чем симптомы аллодинии [18]. Подобные проявления аллодинии и гипералгезии описаны и при зуде. Термин «зудящая кожа» представляет собой зуд, вызванный прикосновением к участку вокруг зудящего очага [30]. У здоровых добровольцев после электрофореза гистамином возникали интенсивные неприятные ощущения зуда вокруг места инъекции. Обычно воспринимаемое как боль раздражение химическими, механическими, тепловыми раздражителями у пациентов с atopическим дерматитом воспринимается как зуд [11,12]. Данное явление происходит потому, что при хроническом зуде, как при боли, спинальная центральная сенситизация индуцируется вслед за возбуждением С-волокон.

Центральная сенситизация при хроническом зуде часто приобретает ведущую роль: имеется много медиаторов и механизмов, которые поддерживают хронический зуд у сенситизированных пациентов. Поэтому терапевтический подход к больным atopическим дерматитом с применением средств, действующих только на один периферический прuritцептивный механизм, часто неэффективен, поскольку требует также коррекции процессов центральной сенситизации.

В настоящее время существуют различные модели механизма возникновения зуда и боли. Согласно версии, предложенной McMahon and Koltzenberg [23], в возникновение боли и зуда вовлечены одни и те же нейроны. Предполагается, что в зависимости от интенсивности раздражителя один и тот же нейрон будет вызывать либо боль (при сильном раздражении), либо зуд (при слабом раздражении). Другая альтернативная модель предполагает, что группы нейронов, отвечающие за боль или раздражение, являются взаимоисключающими. В своей работе R. Schmidt et al. [29] указывают на гистамин-чувствительные С-волокна, состоящие из медленных волокон с высокими порогами возбудимости, без чувствительности к механическим раздражителям, свойства которых значительно отличались от других известных ноцицепторов. Пространственно-контрастная модель предлагает, что нейроны, чувствительные к зуду и боли, полимодальны и различаются только их локализацией в коже. Согласно модели избирательности, также базирующейся на этом предположении, ощущение зуда возникает при селективной активации нейронов, чувствительных к зуду, тогда как болевые ощущения появляются тогда, когда нейроны, чувствительные к зуду и боли, активируются одновременно [3]. В целом, необходимы новые исследования, проясняющие детальные механизмы зуда.

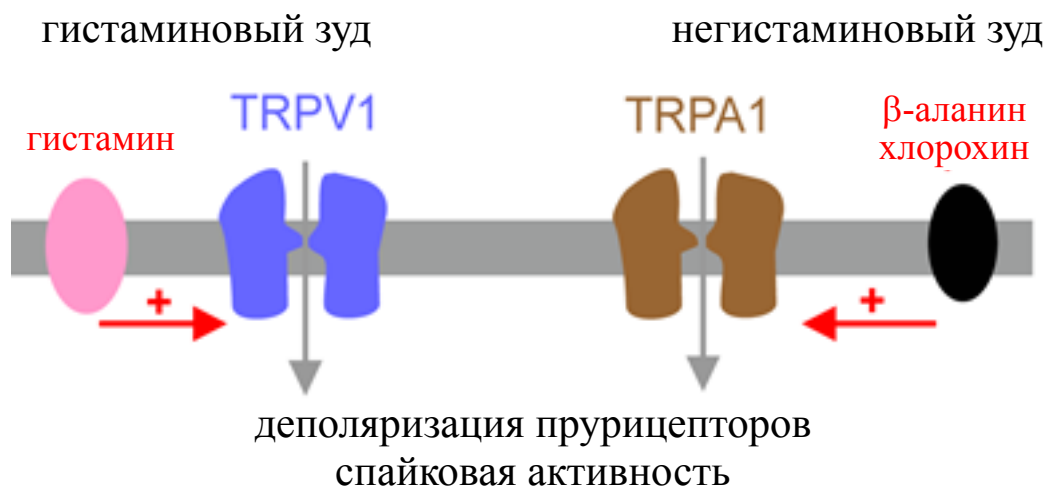


Рис. Механизмы гистаминового и негистаминового зуда в периферических прурецепторных нейронах. Гистаминовый зуд инициируется активацией TRPV1-рецепторов через взаимодействие гистамина с мембранным рецептором (слева). Негистаминовый зуд вовлекает TRPA1-рецепторы через первичное активирующее действие β-аланина или хлорохина с мембранными рецепторами (справа). Деполяризация сенсорных нейронов через TRPV1 или TRPA1-рецепторы приводит к генерации потенциалов действия (прурицептивных спайков), передающихся в центральное представительство анализатора зуда.

Нейрохимия зуда. Гистаминовый и негистаминовый зуд. Гистамин – наиболее известный пруритоген, который вырабатывается тучными клетками, базофилами и кератиноцитами. Тучные клетки присутствуют во многих органах и тканях человека, в основном в коже, слизистой оболочке легких, полости рта и носа, а также в конъюнктиве [22]. Освобождаемый из тучных клеток гистамин, помимо участия в механизмах зуда, также расширяет венулы и увеличивает проницаемость кровеносных сосудов, что приводит к местному отеку, гиперемии и вовлечению клеток воспаления в зону повреждения. Гистамин действует на сенсорные нейроны, экспрессирующие гистаминовые и TRPV1-рецепторы. Через активацию гистаминовых рецепторов усиливается функция TRPV1-рецепторов, приводя к спайковой активности прурецептивных нейронов (см. рис.). Поэтому зуд, возникающий под влиянием гистамина, может быть купирован антагонистами гистаминовых рецепторов и, возможно, блокадой TRPV1-рецептора. Однако многие формы зуда нечувствительны к антигистаминным препаратам. В возникновении негистаминового зуда важную роль играет TRPA1-рецептор, как TRPV1, экспрессированный в С-волокнах [33]. Спайковая активность прурецептивных нейронов, экспрессирующих TRPA1-рецептор, усиливается через систему метаболитных рецепторов и внутриклеточных белков активированных хлорохином, β-аланином и эндогенным пруритогином тимическим стромальным лимфопоэтином (см. рис.).

Возникновение зуда при атопическом дерматите связывают с этим пруритогином. Liu, Sikand et al. (2012) отмечают, что подкожное введение человеку β-аланина вызывает у него зуд, подтверждая действие β-аланина на кожные нервные окончания. В этом исследовании авторы обнаружили, что β-аланин активирует группу механочувствительных нейронов С-типа, отвечающих за восприятие тепла. Эти нейроны не отвечали на введение гистамина, т.е. они, действительно, провоцировали возникновение зуда негистаминового типа [20].

Таким образом, существует как гистамин-индуцированный, так и гистамин-независимый зуд. Эти два типа зуда имеют различный нейрохимический и рецепторный механизмы, знание которых может помочь в выработке новых препаратов для его устранения. Кроме периферического механизма, в хронизации зуда имеет значение центральная сенситизация. Поэтому перспективным подходом для облегчения зуда может быть комбинация лекарств, уменьшающих центральную сенситизацию, совместно с локально действующими препаратами, обладающими противовоспалительным действием. Можно также констатировать, что современная медицинская наука располагает пока ограниченным знанием о механизмах зуда. Требуется дополнительное детальное изучение механизмов развития зуда, в особенности зуда негистаминового типа, и вопросов сопряжения зуда с механизмами боли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ananassoff P.G. et al. Enhancement of experimental pruritus and mechanically evoked dysesthesiae with local anesthesia // *Somatosens Mot. Res.* 1999. Vol. 16. P. 291–298.
2. Andrew D., Graig A.D. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch // *Nat. Neurosci.* 2001. Vol. 4. P. 72–77.
3. Bautista D.M., Wilson S.R., Hoon M.A. Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch // *Nat. Neurosci.* 2014 Feb. Vol. 17(2). P. 175–182. doi: 10.1038/nn.3619.
4. Choi J.C., Yzng J.H., Chanh S.E., Choi J.H. Pruritus and nerve growth factor in psoriasis // *Korean journal of dermatology.* 2005. Vol. 43. P. 769–773.
5. Elmariah S.B., Lerner E.A. Topical therapies for pruritus // *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2011. Vol. 30. P. 118–126.
6. Gieler U., Niemeier V., Brosig B., Kupfer J. Psychosomatic aspects of pruritus // *Dermatol Psychosom.* 2002. Vol. 3. P. 6–13.
7. Graig AD. How do you feel? Interception: the sense of the physiological condition of the body // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. Vol. 3. P. 655–666.
8. Gupta M.A., Gupta A.K., Kirkby S. et al. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates // *Arch. Dermatol.* 1988. Vol. 124. P. 1052–1057.
9. Hagermark O., Stranberg K., Hamberg M. Potentiation of itch and flare responses in human skin by prostaglandins E2 and H2 and prostaglandin endoperoxide analog // *J. Invest. Dermatol.* 1977. Vol. 69. P. 527–530.
10. Hefti F.F. et al. Novel class of pain drugs based on antaferonism of NGF // *Trends Pharmacol sci.* 2005.
11. Heyer Gm., Ulmer F.J., Schnitz J., Hamdwerker H.O. Histamine-indices itch and alloknesis (itch skin) in atopic eczema patients and controls // *Acta derm Venerol (Stockh).* 1995. Vol. 75. P. 348–352.
12. Ikoma A., Fartasch M., Heyer G. et al. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch // *Neurology.* 2004. P. 212–217.
13. Ikoma A., Handwerker H., Miyachi Y., Schmelz M. Electrically evoked itch in humans // *Pain.* 2005. Vol. 113. P. 148–154.
14. Ikoma A., Steinhoff M., Stander S. et al. The neurobiology of itch // *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. Vol. 7. P. 535–547.
15. Kidd B.L., Urban L.A. Mechanisms of inflammatory pain // *Br. J. anaesth.* 2001. Vol. 87. P. 3–11.
16. Kinkelin I., Motzing S., Koltzenburg M., Brocker E. B. Increase in NGF content and nerve fiber sprouting in human allergic contact eczema // *Cell Tissue Res.* 2000. Vol. 302. P. 31–37.
17. Kodama A., Horikawa T., Suzuki T. et al. Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great Hanshin earthquake // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104. P. 173–176.
18. La Motte R.H., Shain C.N., Simone D.A., Tsai EFP. Neurogenic hyperalgesia psychophysical studies of underlying mechanisms // *J. Neurophysiol.* 1991. Vol. 66. P. 190–211.
19. Laurent A., Bouchariat J., Bosson J.L. et al. Psychological assessment of patients with idiopathic pruritus ani // *Psychother Psychosom.* 1997. Vol. 66. P. 163–166.
20. Liu Q., Sikand, P., Ma C. et al. Mechanisms of itch evoked by β -alanine // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience.* 2012. Vol. 32(42). P. 14532–14537. doi:10.1523/JNEUROSCI.3509-12.2012
21. Liu T., Ji R.-R. Oxidative stress induces itch via activation of transient receptor potential subtype ankyrin 1 in mice // *Neuroscience bulletin.* 2012. Vol. 28(2). P. 145–154. doi:10.1007/s12264-012-1207–1209.
22. Marieb E.N., Hoehn K. Human anatomy & physiology (7th ed). San Francisco: Pearson Benjamin Cummings, 2007.
23. McMahon S.B., Koltzenburg, M. Itching for an explanation // *Trends Neurosci.* 1992. Vol. 15. P. 497–501. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=itching+for+an+explanation+mcmahon>.
24. Mochzuki H. et al. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography // *Pain.* 2003. Vol. 105. P. 339–346.
25. Patel T., Yosipovitch G. Therapy of pruritus // *Expert Opin. Pharmacother* 2010. Vol. 11. P. 1673–1682.
26. Raus R., Schmelz M., Biro T., Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116 (5). P. 1174–1186.
27. Ross S.E., Mardinly A.R., McCord A. E. et al. Loss of inhibitory interneurons in the dorsal spinal cord and elevated itch in Bhlhb5 mutant mice // *Neuron.* 2010. Vol. 65(6). P. 886–898. doi:10.1016/j.neuron.2010.02.025.
28. Schmelz M. A neural pathway for itch // *Nat. neurosci.* 2001. Vol. 4. P. 9–10.
29. Schmidt R., Schmelz M., Ringkamp M. et al. Innervation territories of mechanically activated C nociceptor units in human skin // *Journal of neurophysiology.* 1997. Vol. 78(5). P. 2641–2648.
30. Simone D.A., Alreja M., LaMotte R.G. Psychophysical studies of the itch sensation and itchy skin (“alloknesis”) produced by intracutaneous injection of histamine // *Somatosens Mot res.* 1991. Vol. 8. P. 271–279.
31. Torebjork, Schmelz M., Handwerker H.O. Functional properties of human cutaneous nociceptors and their role in pain and hyperalgesia. In: Cervero F, Belmonte C, eds. *Neurobiology of nociceptors.* London, UK: Oxford University Press, 1996. P. 349–369.
32. Toyoda M. et al. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* 2002. Vol. 147. P. 71–79.
33. Wilson S.R., Gerhold K.A., Bifolck-Fisher A. et al. TRPA1 is required for histamine-independent, Mas-related G protein-coupled receptor-mediated itch // *Nature neuroscience.* 2011. Vol. 14(5). P. 595–602. doi:10.1038/nn.2789.
34. Xiao B., Patapoutian, A. Scratching the surface: a role of pain-sensing TRPA1 in itch // *Nature neuroscience.* 2011. Vol. 14(5). P. 540–542. doi:10.1038/nn.2813.
35. Yosipovich G., Fast K., Bernhard J.D. Noxious heat and scratching disease histamine-induced itch and skin blood flow // *J. Invest. Dermatol.* 2005. Vol. 125. P. 1268–1272.
36. Yosipivitch G., Greaves M.W., Schmelz M. Itch // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P. 690–694.
37. Yosipovich Gil, Dawn A.D., Greaves M.W. Pathophysiology and Clinical Aspects of Pruritus. In: Fitzpatrick’s *Dermatology in General Medicine*, 7th ed. [Klaus Wolff... et al]. 2008. Vol. 1. P. 902–911.
38. Yosipovitch G., Samuel, L.S. Neuropathic and psychogenic itch // *Dermatologic therapy.* 2008. Vol. 21(1). P. 32–41. doi:10.1111/j.1529-8019.2008.00167.x

Поступила 17.11.14.