

Нейроиммунные механизмы зуда при atopическом дерматите

Ю. А. Кандрашкина, Е. А. Орлова, А. А. Прибытков

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза

РЕЗЮМЕ

Атопический дерматит представляет собой хроническое наследственное рецидивирующее заболевание кожи. Одним из наиболее ярко выраженных симптомов данного дерматоза является кожный зуд. Зуд сопровождает атопический дерматит в более чем 80 % случаев. В данном обзоре представлены современные данные о механизмах образования кожного зуда при атопическом дерматите. Рассмотрены вопросы этиологических факторов, нейроиммунных взаимодействий, особенности дисфункции кожного покрова, а также роль стресса. Актуальность изучения темы обусловлена высокой распространенностью атопического дерматита среди населения, снижением качества жизни и отсутствием эффективной терапии. Анализ литературы свидетельствует о необходимости комплексной оценки патогенетических механизмов развития зуда при атопическом дерматите. Более углубленное изучение механизмов нейрогенного воспаления при атопическом дерматите будет способствовать разработке новых методов диагностики и лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кожный зуд, атопический дерматит, нейроиммунные взаимодействия, стресс.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroimmune mechanisms of pruritus in atopic dermatitis

Yu. A. Kandrashkina, E. A. Orlova, A. A. Pribytkov

Penza Institute for Postgraduate Medicine – a Branch of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Penza, Russia

SUMMARY

Atopic dermatitis is a chronic hereditary recurrent skin disease. One of the most pronounced symptoms of this dermatosis is itchy skin. Pruritus accompanies atopic dermatitis in more than 80% of cases. This review presents modern data on the mechanisms of pruritus formation in atopic dermatitis. The issues of etiological factors, neuroimmune interactions, peculiarities of skin dysfunction, as well as the role of stress are considered. The relevance of studying the topic is due to the high prevalence of atopic dermatitis among the population, a decrease in the quality of life and the lack of effective therapy. Analysis of the literature indicates the need for a comprehensive assessment of the pathogenetic mechanisms of the development of pruritus in atopic dermatitis. A more in-depth study of the mechanisms of neurogenic inflammation in atopic dermatitis will contribute to the development of new methods of diagnosis and treatment.

KEY WORDS: pruritus, atopic dermatitis, neuroimmune interactions, stress.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Атопический дерматит (АД) представляет собой зудящий дерматоз, и кожный зуд – один из наиболее частых симптомов, встречающийся при данном заболевании. Как основной субъективный признак, он регистрируется в 81–100 % случаев у пациентов с АД [1, 2]. Кожный зуд является причиной значительного снижения качества жизни, нарушения работоспособности пациентов, а также расстройств сна и отдыха [3].

В настоящее время активно изучаются механизмы развития зуда, так как остается нерешенной проблема его целенаправленного лечения [4].

На данный момент научные представления о патофизиологическом механизме формирования зуда претерпели серьезные изменения. Опровергнута определяющая роль гистамина в развитии зуда, а также получены новые данные об участии иммунной и нервной систем в его патогенезе. Сейчас предполагается, что в основе развития и поддержания кожного зуда при АД лежат сложные нейроиммунные механизмы, обусловленные взаимодействием нервной, иммунной систем и популяцией кератиноцитов [5]. На современном этапе изучению этих механизмов и их роли в патогенезе зуда посвящено немало

исследований. Обобщение полученных данных позволит лучше понять суть нейроиммунной составляющей в механизме формирования зуда и может помочь в разработке эффективных лекарств, направленных на подавление нейрогенного воспаления и тем самым купирование зуда.

Этиологические аспекты зуда

Зуд представляет собой неприятное ощущение раздражения, жжения и покалывания в коже, вызванное различными видами пруритогенов [6].

По разным данным, к факторам, провоцирующим зуд, относят аллергены, амины, ряд протеаз, нейропептиды и цитокины [7, 8, 9].

Гистамин является наиболее исследованным медиатором зуда, так как при внутрикожных пробах способствует развитию отека, гиперемии и зуда. Высвобождаясь из тучных клеток и кератиноцитов, гистамин взаимодействует со специализированными рецепторами на свободных окончаниях немиелинизированных нервных волокон. Возникновение зуда обусловлено активацией только Н1-гистаминовых рецепторов, реакции в виде отека и покраснения кожи связаны с возбуждением Н1- и Н2-гистаминовых рецепторов [10, 11].

Однако в настоящее время предполагается, что при АД индуцированная выработка гистамина из тучных клеток – не ведущий механизм зуда. Доказанная эффективность применения топических глюкокортикостероидов и ингибиторов кальциневрина свидетельствует о том, что при АД основными пруритогенами являются цитокины, вырабатываемые Т-лимфоцитами [12, 13]. Тем не менее пациенты с АД имеют большое количество тучных клеток в коже, более высокие уровни гистамина в плазме и коже, кроме того, повышен уровень спонтанного выброса гистамина из базофилов [14]. Поэтому можно предположить, что при АД существует два пути активации зуда: гистамин-зависимый и гистамин-независимый [10].

Среди представителей ферментов выделяют триптазы, химазы, калликреин, карбоксипептидазы. Триптаза, высвобождаемая при стимуляции тучных клеток и кератиноцитов, активирует рецептор нейрогенного воспаления PAR-2. В результате запускается каскад реакций – отек, транспорт плазмы в межклеточное пространство и рекрутирование лейкоцитов, что дополнительно стимулирует зуд [15].

К нейропептидам относятся субстанция P (SP), субстанция K, эндотелин, нейрокинин A, нейрокинин B, нейротензин, вазоактивные интерстициальный пептид, бомбезин и физалемин. Они способствуют высвобождению медиаторов тучных клеток, что ведет к усугублению зуда при АД [16, 17].

К триггерам, принимающим участие в образовании зуда, относят и факторы роста. Наиболее значимыми являются эпидермальный фактор роста, тромбоцит-производный фактор роста и фактор роста нервов (ФРН). Определенное значение в поддержании ощущения зуда имеют эозинофилы. Эозинофильные гранулоциты способствуют дополнительной активации нейропептидов, опосредованно воздействуя на развитие зуда [8, 10, 18].

Цитокины относятся к группе сенсibilизаторов, наиболее изученными являются интерлейкины (ИЛ) ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 [11]. Немаловажное значение в механизмах образования зуда играют ИЛ-31 и ИЛ-33, участвующие в образовании порочного цикла «зуд – расчесы – зуд» [19].

Классификация зуда

В настоящее время выделяют несколько основных видов зуда в зависимости от провоцирующего фактора. Нейропатический зуд вызывается повреждением нерва, имеет хроническое течение. Нейрогенный зуд – это результат активного действия нейромедиаторов, структурные изменения в нервных волокнах отсутствуют. Пруритоцептивный зуд развивается вследствие активации первичных афферентных нервных окончаний. Психогенный зуд – результат нарушений в центральном звене психического процесса при отсутствии иной патологии. При АД зуд представлен комбинацией всех его видов, поскольку в основе дерматоза лежат сложные нейроиммунные взаимодействия, в том числе психогенный компонент [11, 20].

Нервная система

Возникновение зуда возможно только в поверхностных слоях кожи и пограничных с кожей слизистых оболочках и роговице. Сосочковый слой дермы и подкожно жировая

клетчатка характеризуются обширной иннервацией и концентрацией нервных окончаний, однако эти нервные волокна не участвуют в передаче зуда [10].

В коже имеются внутриэпидермальные нервные волокна со свободными нервными окончаниями в зернистом слое. В эпидермисе расположены различные виды окончаний нервных волокон, выполняющие определенные функции. Эти нервные структуры представлены аксонами нейронов, берущими начало от клеточных тел в ганглиях дорсального корешка спинного мозга или тройничных ганглиях. Выделяют нервные волокна двух типов: большие и маленькие по диаметру миелинизированные А-волокна и немиелинизированные С-волокна. А-тип волокон большого диаметра отвечает за сенсорно-тактильную информацию, маленькие А- и С-волокна передают импульсы с болевых и температурных рецепторов. И только около 5% С-волокон способны передавать ощущение зуда. Тонкие А-волокна и С-волокна образуют нервные сплетения в коже, расположенные ниже сосочков папиллярного слоя дермы. В эпидермисе нервные структуры способны взаимодействовать с кератиноцитами, клетками Лангерганса, а также меланоцитами, образуя первоначальное звено восприятия зуда [10, 21].

При воздействии различных экзогенных и эндогенных стимулов на сенсорные нервы запускается механизм образования зуда. Стимуляция специфических немиелинизированных С-волокон вызывает диффузный зуд, в то время как локальное проявление зуда – результат активации малых миелинизированных волокон группы А. Нервные окончания, отвечающие за зуд, локализованы преимущественно над окончаниями «болевых» нервных волокон и имеют множественные разветвления на границе эпидермиса и дермы. С-волокна зуда имеют отличительную особенность в виде более быстрого проведения импульса, чем «болевые». Начальным звеном нейроиммунного механизма формирования чувства зуда является взаимодействие пруритогенов с множеством иннервирующих кожу, афферентных соматосенсорных нейронов С-волокон, представляющих собой рецепторы зуда. В спинальных ганглиях С-концевые окончания нервных волокон взаимодействуют с вторичными нервными волокнами, специфичными для зуда, посредством синапсов. В головной мозг импульс поступает через нейроны переднебокового спиноталамического тракта, проходя через гипоталамус, и заканчивает свой путь в соматосенсорном участке коры в области постцентральной извилины. В ходе обработки нервного импульса в центральной нервной системе формируется двигательная активность в виде сигнала для расчесывания [22].

Внутриэпидермальный рецепторный аппарат кожи также необходим для ее полноценной регенерации при повреждении. При повреждении кожи клетки становятся восприимчивы к действию нейроактивных веществ, что приводит к снижению регенеративных свойств и утяжелению кожного воспалительного процесса. Морфофункциональным проявлением этого процесса являются гипертрофия и уплотнение периферических нервных волокон в коже и активация нервных окончаний [23, 24].

У большинства пациентов с АД развивается так называемое явление нервной сенситизации. Данный тер-

мин активно используется в зарубежной литературе [25]. Это процесс, возникающий при хроническом зуде, когда минимальное воздействие раздражающего фактора приводит к усилению нейрогенной составляющей зуда. Нейрогенный механизм зуда включает периферический и центральный пути передачи импульса. Для периферического звена сенситизации характерен сниженный порог активации ноцицепторов на нейронах, вызванный медиаторами воспаления, что приводит к повышению уровня чувствительности нервных волокон и гиперпродукции ряда нейротрансмиттеров [22, 26].

Центральная сенситизация развивается на фоне дисфункции тонких нервных структур. В основе данного процесса лежит повышенный порог субъективного восприятия преимущественно термических стимулов, которые избирательно возбуждают окончания тонких нервных волокон. Также происходит задержка реакции мозга в ответ на стимуляцию кожи термическими триггерами. Данное состояние наблюдается и при обострении АД и в период ремиссии [27].

Воспаление играет ключевую роль в нервной сенситизации, так как периферическая сенситизация вызывает активацию глиальных клеток в спинном мозге посредством высвобождения аденозинтрифосфата, хемокинов и протеаз [26, 28].

Кератиноциты участвуют в периферической сенситизации, вырабатывая ФРН, который, в свою очередь, активирует процесс иннервации кожи. ФРН способствует освобождению SP и ген-кальцитонинового пептида (CGRP) из нервных волокон, усиливая нейрогенное воспаление и чрезмерную реакцию на раздражители. Наличие прямой связи между SP и тучными клетками играет роль в сенситизации ноцицепторов на нервных окончаниях, повышая их чувствительность [29, 30].

Обобщая, можно сказать, что формирование зуда при АД характеризуется многофакторностью и сложными этапами реализации. Однако пути регуляции и реализации данных процессов требуют дальнейшего углубленного изучения.

Иммунная система

Клетки иммунной системы играют определяющую роль в индукции и поддержании воспалительной реакции в коже. Согласно современным представлениям, тучные клетки, нейтрофилы, эозинофилы и Т-хелперы второго типа (Th-2) усиливают воспалительную реакцию и зуд при АД, высвобождая цитокины и нейропептиды. Т-лимфоциты играют важную роль в хронизации персистенции воспалительного процесса в коже [8, 30].

Согласно последним исследованиям, наиболее значимым цитокином, приводящим к тяжелому зуду и выраженному воспалению в коже при АД, считается ИЛ-31. Зарубежными исследователями было выявлено значительное повышение уровня ИЛ-31 в коже и крови у пациентов с нейродермитом по сравнению со здоровыми лицами. Участие ИЛ-31 в механизмах формирования зуда осуществляется несколькими путями. Так, ИЛ-31 совместно с тимусным стромальным лимфопоэтином (ТСЛП) может оказывать прямое воздействие на нейроны проводных путей зуда TRPV1+ и TRPA1+. В то же время предполагается,

что ИЛ-31 может запускать механизм зуда, не используя прямую активацию его рецепторов на нервных окончаниях кожи, а косвенно с помощью вторичных медиаторов и кератиноцитов. Подтверждением данного факта является проведенное в 2014 году исследование в Германии. Согласно полученным данным, ИЛ-31, введенный в кожу пациентов с АД, провоцирует более позднюю реакцию зуда низкой интенсивности по сравнению с провокацией гистамином. Возможно, что количество вводимого ИЛ-31 было недостаточным, чтобы вызывать сильное чувство зуда. Кроме того, известно, что ИЛ-4 также участвует в реализации зуда, повышая восприимчивость чувствительных нейронов к гистамину и ИЛ-31 [19, 31, 32, 33].

Также отмечено, что у пациентов с АД продуцируется большое количество ИЛ-33. Одним из его свойств является индукция выработки ИЛ-31, а ИЛ-31, в свою очередь, провоцирует расчесывание кожных покровов. ИЛ-33 играет значимую роль в процессах эпителизации кожи. Немаловажным в патогенезе АД является факт, что ИЛ-33 способен угнетать защитные свойства кожи, воздействуя на экспрессию белков филаггрина и клаудина-1. В результате нарушения проницаемости кожного барьера аллергены способствуют высвобождению ИЛ-33 из кератиноцитов. Таким образом, повышенная продукция ИЛ-33 запускает порочный круг «зуд – расчесывание – зуд» [19].

Кератиноциты также принимают участие в образовании зуда, способствуя дополнительной продукции пруритогенов, в частности аларминов и ТСЛП, и тем самым оказывают воздействие на нейроны зуда. Высвобождению ТСЛП из кератиноцитов содействуют протеазы тучных клеток, они же активируют сенсорные афферентные нейроны RA2+, вызывая зуд. ТСЛП опосредованно способствует развитию воспаления в коже, активируя ряд иммунных клеток. ТСЛП взаимодействует со своим рецептором на клетках Th-2 и врожденных лимфоидных клетках второго типа. Этот процесс запускает продукцию цитокинов Th-2, связанных с зудом. Аларминам присуще аналогичное воздействие в механизме образования зуда. Известно, что цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 усиливают экспрессию ТСЛП в кератиноцитах. Кроме того, кератиноциты кожи обладают рецепторами для гормонов и нейротрансмиттеров и, таким образом, участвуют в психонейроиммунологических афферентных путях передачи импульса [8, 22, 34].

В инициации зуда немаловажное значение имеют эозинофильные гранулоциты. Показано, что эозинофильные гранулоциты находятся в тесной взаимосвязи с окончаниями периферических нервных волокон. Данные клетки синтезируют ряд воспалительных медиаторов, а именно эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин и главный основной белок, которые в значительном количестве обнаруживаются в очагах высыпаний при АД [35]. Эозинофильные гранулоциты также вырабатывают нейротрофины, обладающие нейропротективным влиянием. Нейротрофины способствуют миелинизации и синтезу нервных волокон, а также модулируют функциональную активность иммуноцитов [10, 36]. Также эозинофильные гранулоциты индуцируют высвобождение нейропептидов, таких как SP и вазоактивный интестинальный полипептид, принимающих непосредственное участие в реализации зуда [37].

Нарушение кожного барьера и микробиома

В механизме развития АД не последняя роль отводится нарушениям структуры кожного покрова. Нарушение целостности кожного барьера приводит к его дисфункции и снижению защитных свойств в результате повышения проницаемости эпидермиса, изменения pH и снижения гидратации рогового слоя [38]. Оптимальный pH кожи зависит от баланса ряда факторов – состава пота, продукции кожного жира, разнообразия поверхностного микробиома кожи [39, 40].

Пот представляет собой гипотонический раствор, секретлируемый потовыми железами. Основная функция пота – поддержание баланса естественных увлажняющих факторов. Кроме того, в составе пота присутствуют антимикробные пептиды и иммуноглобулины, осуществляющие защитную функцию кожного барьера [41]. Согласно современным данным, при АД у пациентов отмечается повышенная концентрация натрия в поте. Нарушение потоотделения может быть причиной снижения естественных увлажняющих факторов, что способствует развитию сухости при АД [42].

Хотя в настоящее время точно неизвестно, является ли измененный состав пота причиной или следствием АД, некоторые авторы утверждают, что повышенное потоотделение способствует прогрессированию зуда при АД. Несмотря на то что механизмы взаимодействия потоотделения и зуда изучены недостаточно, предполагается, что пот оказывает значимое влияние в усугублении цикла «зуд – расчесы – зуд» [43].

Снижение увлажненности кожи при нарушениях потоотделения приводит к образованию трещин и шелушения на коже и, как следствие, к развитию интенсивного зуда [44].

Одной из причин первичного проявления сухости при АД является мутация генов структурных белков кожи. Одним из таких белков является филаггрин, выполняющий защитную функцию в коже. Вследствие мутации гена белка филаггрина происходит нарушение кожного барьера и увеличение количества сенсорных окончаний С-волокон в эпидермисе и дерме. Это, в свою очередь, усиливает взаимодействие нервных волокон с роговым слоем, повышая распространение стафилококка в кожных покровах [45, 46].

У пациентов с АД отмечается не только дисфункция кожного покрова, но также и дисбаланс микробиома в виде нарушений как количественного, так и качественного состава с преобладанием золотистого стафилококка. Известно, что стафилококковые суперантигены способны вызвать повышенную выработку ИЛ-31, который, как описано выше, принимает значимое участие в механизме образования зуда. Немаловажным является тот факт, что повышенная колонизация золотистого стафилококка у пациентов с АД способствует более выраженной интенсивности зуда. Существуют данные о том, что у пациентов с АД на некоторые виды микробных антигенов чаще развивается реакция гиперчувствительности первого типа, что может быть связано с усилением раздражения при потоотделении [47, 48].

Стресс

Многочисленные исследования посвящены вопросам влияния стресса на развитие АД. Считается, что хронический зуд имеет непосредственную связь с психоэмоциональными расстройствами [49]. Большинство пациентов с АД отмечают усугубление зуда на фоне стресса. Стресс формирует порочный цикл, запуская механизмы образования зуда, далее появляются расчесы, дополнительно провоцирующие зуд. Это приводит к выраженному дискомфорту пациентов, снижению работоспособности и ухудшению прогноза заболевания. Предполагается, что важную роль во взаимосвязях стресса и зуда, а также в формировании реакции на психогенный компонент играют ЦНС и ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (ГГН). Психоэмоциональные нарушения стимулируют выработку эндогенных глюкокортикоидов, которые ухудшают состояние кожного барьера. Стресс способствует возникновению целого каскада иммунологических реакций и совместно с другими факторами и звеньями патогенеза приводит к обострению кожного заболевания [50].

Заключение

Представленные в обзоре сведения о нейроиммунных взаимодействиях в механизме развития зуда при АД позволяют значительно расширить представления о ряде нейроиммунных процессов, лежащих в основе кожного воспаления. В настоящее время существует потребность в углубленном изучении реализации механизмов нейрогенного воспаления при АД для возможности внедрения новых методов диагностики и лечения.

Список литературы / References

1. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020; 101 (10): 590–598. PMID: 32412211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412211/>
2. Бобко С.И., Цыкин А.А. Кожный зуд: современное состояние проблемы. *РМЖ. Дерматология*. 2016; (10): 606–612. https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Koghnnyy_zud_sovremennoe_sostoyanie_problemy/
3. Bobko S.I., Tsykin A.A. Pruritus: current state of the art. *Breast cancer. Dermatology*. 2016; (10): 606–612. https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Koghnnyy_zud_sovremennoe_sostoyanie_problemy/
4. Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzji D, Nakahara T. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Feb; 37 (1): 113–122. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.08.007.
5. Львов А.Н., Бобко С.И. К вопросу о диагностике и классификации зуда. *Вестник МЭДСИ*. 2017; (31): 12–19. <https://vestnik.meds.ru/publications/212/>
6. Lvov A.N., Bobko S.I. On the diagnosis and classification of pruritus. *Bulletin of MEDSI*. 2017; (31): 12–19. <https://vestnik.meds.ru/publications/212/>
7. Yosipovitch G, Berger T, Fasset M S. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb; 34 (2): 239–250. DOI: 10.1111/jdv.15973.
8. Song J, Xian D, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Pruritus: Progress toward Pathogenesis and Treatment. *Biomed Res Int*. 2018 Apr 11; 2018: 9625936. DOI: 10.1155/2018/9625936.
9. Круглова Л.С., Масюкова С.А., Абесадзе Г.А. Современные антигистаминные препараты в комплексном лечении зудящих дерматозов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014; 12 (1): 52–58. <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venereologiya/2014/1/031997-2849201419>
10. Kruglova L.S., Masyukova S.A., Abesadze G.A. Modern antihistamines in the complex treatment of pruritic dermatoses. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2014; 12 (1): 52–58. <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venereologiya/2014/1/031997-2849201419>
11. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: getting the itch out? *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; (51): 263–292. DOI: 10.1007/s12016-015-8488-5.
12. Hoeck EA, Marker JB, Gazerani P et al. Preclinical and human surrogate models of itch. *Exp Dermatol* 2016; (25): 750–757. DOI: 10.1111/exd.13078.
13. Адаскевич В.П. Кожный зуд. *Дерматологический и междисциплинарный феномен*. М.: БИНОМ; 2014. 260 с. http://binom-press.ru/books_1/dermat/zud_1.pdf
14. Adaskevich V.P. Itchy skin. *Dermatological and interdisciplinary phenomenon*. М.: БИНОМ; 2014. 260 с. http://binom-press.ru/books_1/dermat/zud_1.pdf
15. Мурашкин Н.Н., Опрятин А.А., Епишев П.В., Материкин А.И., Амбарцян Э.Т., Иванов Р.А., Федоров Д.В., Куколева Д.С. Зуд при atopическом дерматите: от этиологических особенностей к терапевтической тактике. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 468–476. <https://cyberleninka.ru/article/n/zud-pri-atopicheskom-dermatite-ot-etiologicalheskih-osobennostey-k-terapevicheskoy-taktike>

- Murashkin N.N., Opryatyn L.A., Epishev R.V., Materikin A.I., Ambarchyan E.T., Ivanov R.A., Fedorov D.V., Kukoleva D.S. Itching in atopic dermatitis: from etiologic features to therapeutic tactics. *Questions of modern pediatrics*. 2020; 19 (6): 468–476. <https://cyberleninka.ru/article/n/zud-pri-atopicheskom-dermatite-ot-etiologicheskikh-osobennostey-k-terapiyeficheskoj-taktike>
12. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Ляпон А.О., Айвазова Т.В. Новые возможности в фармакотерапии atopического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017; (4): 68–75. <https://www.vestnikdv.ru/jour/article/viewFile/321/324>
 13. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insight into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004; (113): 651. DOI: 10.1172/JCI21060
 14. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Ляпон А.О. Антигистаминные препараты в дерматологической практике. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018; 17 (2): 62–69. <https://doi.org/10.17116/klinderma201817262-69>
 15. Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, et al. Agonists of proteinase activated receptor 2 induce inflammation and allergic mechanism. *Nat Med*. 2000; 6 (2): 151–158. DOI: 10.1038/72247.
 16. Орлова Е.А., Молотилов Б.А. Нейропептиды и «нейрогенное воспаление» в патогенезе крапивницы. *Практическая медицина*. 2011; (51): 98–103. <https://cyberleninka.ru/article/n/neuropeptidy-i-neurogennoe-vozpalenie-v-patogeneze-krapivnitsy>
 17. Roosterman D., Goerge T., Schneider SW, et al. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoenocrine organ. *Physiol Rev*. 2006; 86 (4): 1309–1379. DOI: 10.1152/physrev.00026.2005.
 18. Вялов С.С. Кожный зуд: дифференциальный диагноз, принципы рациональной фармакотерапии. *Русский медицинский журнал*. 2015; (19): 1142. https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Koghnyy_zud_differencialnyy_diagnoz_principy_ratsionalnoy_farmakoterapii/
 19. Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2019 Oct; 96 (1): 2–7. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2019.08.006.
 20. Chuquillin M, Alghalith Y, Fernandez KH. Neurocutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74 (2): 197–212. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.060.
 21. Файзулина Е.В., Довыдов Ю.В., Кузнецова Р.Г. Кожа и нервная система: зуд и боль. *Практическая медицина*. 2014; 4 (80): 141–146. <https://cyberleninka.ru/article/n/kozha-i-nervnaya-sistema-zud-i-bol>
 22. Faizullina E.V., Davydov Yu.V., Kuznetsova R.G. Skin and Nervous System: Itching and pain. *Practical medicine*. 2014; 4 (80): 141–146. <https://cyberleninka.ru/article/n/kozha-i-nervnaya-sistema-zud-i-bol>
 23. Yosipovitch G, Berger T, Fasseff MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb; 34 (2): 239–250. DOI: 10.1111/jdv.15973.
 24. Башкина О.А., Самотруева М.А., Ажихова А.К., Пахнова Л.Р. Нейроиммуноэндокринная регуляция физиологических и патологических процессов в коже. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (5): 807–820. <https://cyberleninka.ru/article/n/neuroimmunoendokrinnaya-regulyatsiya-fiziologicheskikh-i-patofiziologicheskikh-professov-v-kozhe>
 25. Bashkina O.A., Samotrueva M.A., Azhikova A.K., Pakhnova L.R. Neuroimmunoenocrine regulation of physiological and pathophysiological processes in the skin. *Medical immunology*. 2019; 21 (5): 807–820. <https://cyberleninka.ru/article/n/neuroimmunoendokrinnaya-regulyatsiya-fiziologicheskikh-i-patofiziologicheskikh-professov-v-kozhe>
 26. Гребенченко Е.И., Гушчин И.С., Феденко Е.С. Механизм кожного зуда при atopическом дерматите. *Российский аллергологический журнал*. 2009; (3): 3–11.
 27. Grebenchenko E.I., Gushchin I.S., Fedenko E.S. The mechanism of pruritus in atopic dermatitis. *Russian Allergological Journal*. 2009; (3): 3–11.
 28. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Nov; 142 (5): 1375–1390. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.005.
 29. Ji RR. Neuroimmune interactions in itch: Do chronic itch, chronic pain, and chronic cough share similar mechanisms? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015 Dec; 35: 81–6. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.09.001.
 30. Удина М.М. Клинико-нейрофизиологическое обоснование центральных механизмов зуда у больных atopическим дерматитом на основе исследования вызванных потенциалов головного мозга: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. Москва, 2011. 27 с.
 31. Yudina M.M. Clinical and neurophysiological substantiation of the central mechanisms of pruritus in patients with atopic dermatitis based on the study of the evoked potentials of the brain: abstract of thesis. ... a candidate of medical sciences. Moscow, 2011. 27 p.
 32. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013 Dec; 154 Suppl 1 (01): S10–S28. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.022.
 33. Chen PS, Chen LS, Cao JM, Sharifi B, Karagueuzian HS, Fishbein MC. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*. 2001 May; 50 (2): 409–16. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00308-4.
 34. Steinhoff M, Buddenkotte J, Lerner EA. Role of mast cells and basophils in pruritus. *Immunol Rev*. 2018 Mar; 282 (1): 248–264. DOI: 10.1111/imr.12635.
 35. Maier E, Werner D, Duschl A, Bohle B, Horejs-Hoeck J. Human Th2 but not Th9 cells release IL-31 in a STAT6/NF- κ B-dependent way. *J Immunol*. 2014 Jul 15; 193 (2): 645–54. DOI: 10.4049/jimmunol.1301836.
 36. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (2): 448–460. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.048
 37. Oei JEN, Mack MR, Feng J, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*. 2017; 171 (1): 217–228.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.006
 38. Schwendinger-Schreck J, Wilson SR, Bautista DM. Interactions between keratinocytes and somatosensory neurons in itch. *Handb Exp Pharmacol*. 2015; 226: 177–190. DOI: 10.1007/978-3-662-44605-8_10.
 39. Kapp A. The role of eosinophil in pathogenesis of atopic dermatitis – eosinophil granule proteins as markers of disease activity. *Allergy*. 1993; 48 (1): 1–5. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1993.tb02167.x.
 40. Raop U, Goltz C, Deneka N, et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic dermatitis and modulates eosinophil functions compared with that seen in non-atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115 (6): 1268–1275. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.02.007.
 41. Remrod C, Lonne-Rahm S, Nordlind K. Study of substance R and its receptor neurokinin-1 in psoriasis and their relation to chronic stress and pruritus. *Arch Dermatol Res*. 2007; 299 (2): 85–91. DOI: 10.1007/s00403-007-0745-x.
 42. Leung DY. Clinical implications of new mechanistic insights into atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28 (4): 456–462. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000374.
 43. Hendricks AJ, Vaughn AR, Clark AK, Yosipovitch G, Shi YV. Sweat mechanisms and dysfunctions in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2018 Feb; 89 (2): 105–111. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.11.005.
 44. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011; 9 (4): 244–253. DOI: 10.1038/nrmicro2537
 45. Rippke F, Schreiner V, Schwanitz HJ. The acidic milieu of the horny layer: new findings on the physiology and pathophysiology of skin pH. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3 (4): 261–272. DOI: 10.2165/00128071-200203040-00004.
 46. Sugawara T, Kikuchi K, Tagami H, Aiba S, Sakai S. Decreased lactate and potassium levels in natural moisturizing factor from the stratum corneum of mild atopic dermatitis patients are involved with the reduced hydration state. *J Dermatol Sci*. 2012; 66 (2): 154–159. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2012.02.011
 47. Dawn A, Papouli AD, Chan YH, Rapp SR, Rasette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol*. 2009; 160 (3): 642–644. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08991.x
 48. Engebretsen KA, Linneberg A, Thuesen BH, et al. Xerosis is associated with asthma in men independent of atopic dermatitis and flaggrin gene mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29 (9): 1807–1815. DOI: 10.1111/jdv.13051.
 49. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, et al. Defects of flaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (4): 1094–1102. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1566.
 50. Norman RA. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. *Dermatol Ther*. 2003; 16 (3): 254–259. DOI: 10.1046/j.1529-8019.2003.01635.x.
 51. Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2017; 66 (1): 8–13. DOI: 10.1016/j.all.2016.10.005.
 52. Natf Kemper LA, Lee HG, Valdes-Rodriguez R, Mollanazar NK, Sanders KM, Yosipovitch G. Cholinergic induction of perspiration attenuates nonhistaminergic pruritus in the skin of patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Br J Dermatol*. 2015; 173 (1): 282–284. DOI: 10.1111/bjd.13629.
 53. Sanders KM, Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Apr; 87: 17–26. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.009.
 54. Lin T.K., Zhong L., Santiago J.L. Association between Stress and the HPA Axis in the Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (10): 2131. DOI: 10.3390/ijms18102131.

Статья поступила / Received 20.09.21
Получена после рецензирования / Revised 05.10.21
Принята в печать / Accepted 08.10.21

Сведения об авторах

Кандрашкина Юлия Андреевна, аспирант кафедры аллергологии и иммунологии. E-mail: novikova10@mail.ru. ORCID:0000-0002-5537-5729
Орлова Екатерина Александровна, д.м.н., проф. кафедры аллергологии и иммунологии. E-mail: isaor@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3902-2018
Прибытков Алексей Александрович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и сексологии. E-mail: pribytkov@bk.ru. ORCID: 0000-0001-5278-0203

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза

Автор для переписки: Кандрашкина Юлия Андреевна. E-mail: novikova10@mail.ru

Для цитирования: Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А., Прибытков А.А. Нейроиммунные механизмы зуда при atopическом дерматите. *Медицинский алфавит*. 2021; (41): 12–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-12-16>.

About authors

Kandraschkina Yulia A., postgraduate student of Dept of Allergology and Immunology. E-mail: novikova10@gmail.ru. ORCID:0000-0002-5537-5729
Orlova Ekaterina A., DM Sci (habilit.), professor at Dept of Allergology and Immunology. E-mail: isaor@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3902-2018
Pribytkov Alexey A., PhD Med, associate professor of Dept of Psychiatriy, Narcology, Psychotherapy and Sexology. E-mail: pribytkov@bk.ru. ORCID: 0000-0001-5278-0203

Penza Institute for Postgraduate Medicine – a Branch of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Penza, Russia

Corresponding author: Kandraschkina Yulia A. E-mail: novikova10@mail.ru

For citation: Kandraschkina Yu. A., Orlova E. A., Pribytkov A. A. Neuroimmune mechanisms of pruritus in atopic dermatitis. *Medical alphabet*. 2021; (41): 12–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-12-16>.

