

Зуд как проявление паранеопластического синдрома

Н.П. Теплюк¹, А.Б. Земляной², Е.Ю. Вертиева¹

¹Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; ²Институт хирургии им. А.В. Вишневского

Описание хронического зуда как проявление IV стадии онкологического заболевания у больного 70 лет. Патогенетические механизмы развития паранеопластического зуда.

Ключевые слова: хронический зуд, классификация зуда, паранеопластический синдром, теории происхождения зуда, паранеопластический зуд

ITCHING IS A MANIFESTATION OF THE PARANEOPLASTIC SYNDROME

N.P. Teplyuk, A.B. Zemlyanoi, E. Yu. Vertieva

Chronic itching in a patient aged 70 was a manifestation of stage IV cancer. The pathogenetic mechanisms of paraneoplastic itching development are discussed.

Key words: chronic itching, itching classification, paraneoplastic syndrome, itching origin theories, paraneoplastic itching

Зуд — специфическое ощущение, побуждающее желание расчесывать кожу [1].

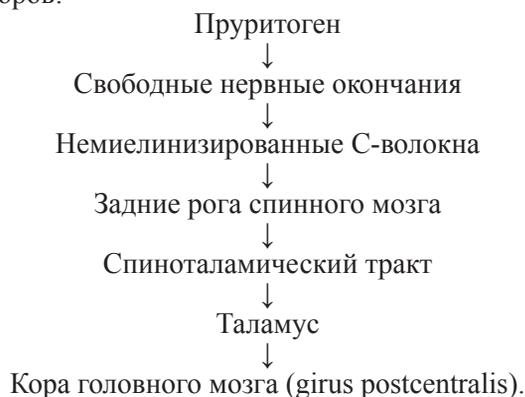
Хронический зуд (ХЗ) является симптомом широкого спектра заболеваний. Установить связь этого признака с конкретной патологией подчас не представляется возможным. Трудности в диагностике состояний, сопровождающихся ХЗ, связаны со слабой изученностью его механизмов и отсутствием единой классификации. Мучительный интенсивный зуд способен существенно ухудшать качество жизни пациента [2].

На Международном форуме по изучению зуда (International Forum of the Study of Itch, IFSI) были утверждены две основные классификации, основанные на клинике и этиологии (табл. 1, 2) [3].

Зуд является многофакторным заболеванием, в основе которого лежат сложные взаимодействия между различными медиаторами, нейротрансмиттерами, центральной и периферической нервной системой.

Существует несколько теорий возникновения зуда. Согласно одной из них, зуд относится к особой форме болевой реакции или тесно связан с ней. Доказательством этой теории служит тот факт, что блокада ноцицептивного пути приводит к исчезновению ХЗ, тогда как при блокаде других чувствительных путей он сохраняется [4]. Известно, что тела афферентных нейронов, участвующих в проведении боли и зуда, берут свое начало в спинальных ганглиях или чувствительных ганглиях головного мозга. Их аксоны представлены немиелинизированными С-волоконками, заканчивающимися в области дермоэпидермального соединения или эпидермиса. Из общего количества С-волокон лишь 5% отвечают за появление зуда [4]. Неврогенная активация зуда и боли, по мнению авторов, осуществляется при по-

мощи различных медиаторов (гистамин, ацетилхолин, субстанция Р, амины, цитокины, опиоиды, нейрорепептиды, кинины и др) [1]. Обычно реализация ХЗ происходит через гистамин. В настоящее время идентифицированы четыре типа гистаминовых рецепторов:



Результаты других исследований, напротив, демонстрируют отсутствие патогенетической связи ХЗ и боли [5]. Согласно данному предположению, ХЗ имеет собственный рецепторный аппарат. Аргументом в пользу этой теории являются факт возникновения ХЗ лишь в верхних слоях эпидермиса — тогда как чувство боли имеет более глубокое, дермальное происхождение, а также возможность экспериментальным путем стимулировать любую степень зуда без боли.

Данные литературы по изучению патофизиологических механизмов паранеопластического зуда (ПЗ) крайне скудны.

Роль основного медиатора ХЗ гистамина в патогенезе ПЗ ставится под сомнение. Вероятно, при зло-

Сведения об авторах:

Теплюк Н. П. — д-р мед. наук, доцент.; Земляной А.Б. — науч. сотр.; Вертиева Е.Ю. — науч. сотр.

Таблица 1

Классификация зуда на основании клинических проявлений [3]

Группа предполагаемых проявлений	Симптом	Заболевание
1-я	Зуд на фоне воспалительной реакции кожи	Болезни кожи
2-я	Зуд на неизменной коже	Системные, неврологические, психогенные
3-я	Зуд, сопутствующий основному заболеванию	Дерматологические, системные, неврологические, психогенные

качественных новообразованиях (ЗН) существуют иные, малоизученные механизмы данного процесса. V. V. Reddy и соавт. [6] обнаружили у обезьян особый тип нервных волокон. Как выяснилось, эти волокна реагировали на растение *Mucuna pruriens*, способное вызывать зуд без признаков воспаления. Подобный эффект был обусловлен мукутанином — белком, активизирующим нервные С-волокна, резистентные к гистамину и чувствительные к механическому воздействию. По своей химической природе мукутантин представляет собой сериновую протеазу. Создание рекомбинантного белка и более подробное изучение его свойств позволили обнаружить рецепторы к мукутантину и у человека. Таким образом, существует вероятность синтеза в организме человека белка, сходного по своим химическим свойствам с мукутанином [6, 7].

Возможным ключом к пониманию ПЗ может стать открытие гена, впервые выявленного у мышей (GRPR-gene). Данный ген кодирует информацию так называемого G-белка, благодаря которому происходит активация немиелинизированных С-волокон нервной системы. G-белок относят к семейству бомбезинов — белков, в большом количестве присутствующих в пищеварительном тракте и ЦНС. Экспериментально доказано значительное повышение уровня данного белка при злокачественных опухолях кишечника и легких, нередко сопровождающихся чувством зуда. В настоящее время роль G-белка в патогенезе зуда активно изучают [8].

ПЗ длительное время может являться первым и единственным симптомом ЗН внутренних органов [7].

По данным литературы [9], ПЗ встречается у 30% больных ходжкинскими лимфомами и у 15% при других ЗН.

Согласно статистическим данным, 19% пациентов с ПЗ первично обращаются за помощью к дерматологам, а своевременная и правильная трактовка этого симптома является порой единственным ключом к диагностике ЗН на раннем этапе его развития [10].

Клинические проявления ПЗ крайне разнообразны. Часто ПЗ носит генерализованный характер. Его интенсивность варьирует от умеренной до невыносимой. У 2/3 больных ПЗ сопровождают высыпания воспалительного характера. Так, установлена связь пруригинозных высыпаний и кольцевидной эритемы с лимфомами и лейкоемией, эритродермии с гематоон-

Таблица 2

Классификация зуда по этиологическому фактору [3]

Причина зуда	Заболевания
Дерматологическое происхождение	Воспалительные дерматозы; инфекционные дерматозы; аутоиммунные дерматозы; генодерматозы; дерматозы беременных; опухоли кожи
Системное происхождение	Эндокринные; инфекционные; лимфопролиферативные и болезни крови; опухоли внутренних органов; беременность; реакция на лекарственные средства
Неврогенный	Неврогенные (без повреждения нейронов); невропатические (с повреждением нейронов)
Психогенный	Психиатрические и психосоматические

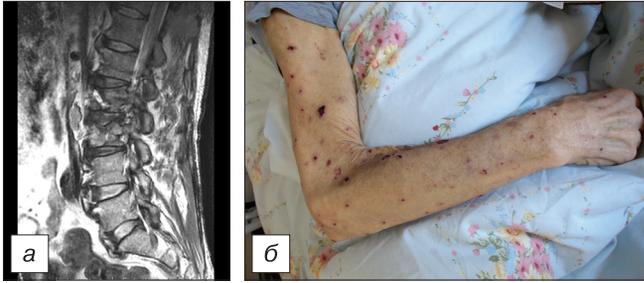
кологией, черного акантоза с аденокарциномой и раком кишечника. Однако у 1/3 больных при ЗН легких, желудка, шейки матки, саркоме костей ПЗ часто возникает на видимо неизменной коже. Редко наблюдают локализованную форму ПЗ, связанную с поражением определенных органов: зуд в области носа при ЗН мозга, проникающих в стенки IV желудочка; зуд в мошоночной области при раке предстательной железы; зуд вульвы при раке шейки матки; перианальный зуд при раке сигмовидной или прямой кишки [11].

Известно, что генерализованный системный зуд нередко бывает побочным эффектом при применении μ -опиоидов, в частности морфина. Предполагается, что в основе механизмов ПЗ может лежать нарушение равновесия между эндогенными μ - и κ -опиоидами. Доказательством этой теории служит эффективное купирование приступов ПЗ при лимфомах с помощью антагониста μ -опиоидов налоксона. Не исключается участие серотонина как центрального регулятора системы эндогенных опиоидов [7].

Лечение ПЗ представляет значительные трудности, так как не всегда удается устранить триггерный фактор, выявить очаг ЗН. По данным зарубежных исследователей, для купирования ПЗ хороший результат наблюдают при использовании антагонистов μ -опиоидов (налоксон), антагонистов серотонина (пароксетин), антагонистов центральных адренергических рецепторов (миртазапин) и супрессора нервной системы талидомида [1].

Ввиду редкой встречаемости ПЗ [9] и тяжелого течения основного заболевания представляем собственное наблюдение.

Больной А., 1941 года рождения, поступил на лечение в Институт хирургии им. А.В. Вишневского по жизненным показаниям в связи с формированием нагноившейся парапротезной гематомы и кровоточением из области дефекта общеподвздошно-глубокобедренного анастомоза. Состояние после общеподвздошно-глубокобедренного шунтирования слева (август 2011 г.), миопластики общеподвздошно-глубокобедренного шунта слева портняжной мышцей (06.10.2011). Сахарный диабет 2-го типа, тяжелое течение, субкомпенсация. Синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма. Гранулирующие раны обеих стоп, трофическая язва левой стопы. Макроангиопатия с поражением подвздошно-бедренного и бедренно-подколенного сегментов с обеих сторон. Состояние после хирургической обработки гной-



Б о л ь н о й А. Паранеопластический зуд.

а — КТ органов грудной клетки: деструктивные изменения L_{1–III} позвоночника и XI ребра слева за счет мягкотканного образования (вторичного генеза?); мелкие очаги в обоих легких (mts?); *б* — множественные эксориации на неизменной коже.

ного очага правой стопы с экзартикуляцией I пальца и резекцией I плюсневой кости (июнь 2011 г.). Состояние после стентирования правой ОПА (16.05.11). Тромбоз бедренно-подколенного шунта справа (декабрь 2005 г.). Операция: экстраанатомическое подвздошно-глубокобедренного шунтирование слева с удалением общебедренно-глубокобедренного протеза (26.01.12).

Сопутствующие заболевания: при первом поступлении в Институт хирургии им. А.В. Вишневского выявлены деструктивные изменения L_{1–III} позвоночника и XI ребра слева за счет мягкотканного образования, а также мелкие очаги в обоих легких, расцененные как метастазы, ишемическая болезнь сердца, безболевая форма; НК-1, артериальная гипертензия, хронический бронхит, диффузный пневмосклероз; хроническая экзема, подострая стадия; смешанный гастрит; атрофический бульбит, дуоденит; недостаточность кардии.

Результаты лабораторных исследований. Общий анализ крови: л. 10,9 · 10⁹/л, п. 10,5%, лимф. 16,5%; СОЭ 41 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза 9,15 ммоль/л, мочевины 11,54 ммоль/л, креатинин 128 ммоль/л, альбумины 32,5 г/л, миоглобин 280 нг/мл, сывороточное железо 6,3 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность 29,1 мкмоль/л, трансферрин 148 мг%.
Посев с раневого дефекта на бедре: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Staphylococcus aureus* MRSA, *Enterococcus faecalis* — единичные колонии.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости (ноябрь 2011 г.): деструктивные изменения L_{1–III} позвоночника и XI ребра слева за счет мягкотканного образования (вторичного генеза?); мелкие очаги в обоих легких (mts?); увеличение размера предстательной железы и неоднородность структуры не исключает наличия Сг (рекомендованы ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография). КТ-признаки ложной аневризмы в области дистального анастомоза подвздошно-глубокобедренного шунта слева (см. рисунок, *а*).

Больной был консультирован онкологом. Заключение: злокачественная опухоль неустановленной первичной локализации с множественным поражением костей скелета (L_{1–III}, XI ребро слева) с мягкотканым компонентом и подозрением на очаги в легком; подозрение на рак предстательной железы опровергнуто; в настоящее время специальное лечение невозможно по общему статусу.

Больной был консультирован дерматологом в связи с жалобами на сильный зуд на видимо неизменной коже.

В течение года больной предъявлял жалобы на сильный зуд, локализующийся по всей поверхности кожного покрова.

Из анамнеза известно, что на протяжении 10 лет больной страдает сахарным диабетом тяжелого течения. В ноябре 2011 г. выявлены множественные метастазы в позвоночник и легкие при наличии неидентифицированного первичного очага. В июне 2011 г. больной обращался в ФГБУ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России с жалобами на распространенные высыпания, сопровождающиеся мучительным зудом. Выставлен диагноз пруриго, назначены антигистаминные препараты, глюкокортикостероидные препараты. В течение 3 нед сыпь полностью регрессировала. Однако спустя 2 нед развился генерализованный зуд на видимо неизменной кожи. Больной никуда не обращался, принимал антигистаминные препараты и топические глюкокортикостероидные препараты без

должного эффекта в течение 8 мес. Впоследствии к дерматологу не обращался, испытывая постоянный мучительный зуд.

Status localis. На консультации у дерматолога во время пребывания больного в Институте хирургии им. А.В. Вишневского: процесс хронического воспалительного характера, генерализованный; высыпания представлены обильными эксориациями на видимо неизменной коже, с неровными границами, от 0,3 мм до 1,5 см в диаметре; вокруг некоторых элементов ободок гиперемии; на поверхности эксориаций наложение геморрагических корок или плотно сидящие желтоватого цвета корочки; кожа вне очагов поражения бледная с желтоватым оттенком, тургор снижен (см. рисунок, *б*).

Таким образом, поражения кожи при злокачественных опухолях у одного больного на разных этапах могут носить различные клинические проявления, например пруригинозные высыпания сменяются генерализованным зудом неизменной кожи. На ранних стадиях элементы сыпи способны быстро регрессировать при назначении индифферентной терапии. Однако со временем и особенно при появлении метастазов паранеопластическое кожное заболевание, в частности ПЗ, принимает упорное прогрессирующее течение, т.е. стойкий ХЗ должен настораживать врача в плане его паранеопластического характера.

Особую сложность в диагностике этот симптом представляет у больных с широким спектром заболеваний. Например, в описанном выше случае зуд мог быть связан с субкомпенсированным сахарным диабетом.

Кроме того, снижение фракции альбуминов, сывороточного железа, общей железосвязывающей способности и трансферрина позволяет думать о паранеопластическом характере зуда.

К сожалению, на территории РФ для купирования зуда разрешены только антигистаминные препараты и анестетики. Препараты, применяемые зарубежными коллегами, в российской практике не применяются, так как в показаниях отсутствует указание на разрешение их использования при зуде. Так, антидепрессанты пароксетин (паксил) и миртазапин (мирзатен, миртазонал, ремерон) разрешены только в психиатрии, а талидомид (мерин) не сертифицирован в нашей стране. В настоящее время лечение пациентов с ПЗ составляет серьезную задачу, единственным путем решения которой является удаление опухоли, что не всегда представляется возможным. Таким образом, необходимо серьезно пересмотреть подходы к терапии больных с симптомами ПЗ, с тем чтобы повысить качество их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Twycross R., Greaves M.W., Handwerker H., Jones E.A., Libretto S.E., Szepietowski J.C., Zyllicz Z. Itch: scratching more than surface. QJM. 2003; 96(1): 7–26.
2. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Медицинская книга; 2004: 65–87.
3. Ständer S., Weisshaar E., Mettang T., Szepietowski J.C., Carstens E., Ikoma A., et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. Acta Derm. Venereol. 2007; 87(4): 291–4.
4. Davidson S., Giesler G. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. Trends Neurosci. 2010; 33(12): 550–8.
5. Шмидт П., Тевс Г. Физиология человека. М.: Мир; 1996: 224–5.

6. Reddy V.B., Iuga A.O., Shimada S.G., LaMotte R.H., Lerner E.A. Cowhage-evoked itch is mediated by a novel cysteine protease: a ligand of protease-activated receptors. *J. Neuroscience*. 2008; 28(17): 4331—5.
7. Yosipovitch G. Chronic pruritus: a paraneoplastic sign. *Dermatol Ther*. 2010; 23(6): 590—6.
8. Sun Y.G., Zhao Z.Q., Meng X.L., Yin J., Liu X.Y., Chen Z.F. Cellular basis of itch sensation. *Science* 2009; 325: 1531—4.
9. Gobbi P.G., Attardo-Parrinello G., Lattanzio G., Rizzo S.C., Ascari E. Severe pruritus should be a B-symptom in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1983; 51(10): 1934—6.
10. Rubenstein M., Duvic M. Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int. J. Dermatol*. 2006; 45(3): 251—6.
11. Karnath B. M. Pruritus: a sign of underlying disease. *Hospital Physician* 2005: 25—9.

Поступила 15.05.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 615.373:578.245].03:616.5-006.441

Клинический случай успешного лечения опухолевой стадии грибовидного микоза рофероном А

Е.А. Илюшкина¹, С.К. Кравченко¹, Е.Е. Звонков¹, Е.М. Лезвинская², Л.Б. Важбин²

¹Отделение химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии (зав. — С.К. Кравченко) ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России; ²ГУЗ Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер (главный врач — Л.Б. Важбин)

Представлено клиническое наблюдение опухолевой стадии грибовидного микоза у женщины 34 лет, которой проведено лечение в виде монотерапии швейцарским препаратом роферон А. Лечение продолжалось в течение 1 года, в результате чего удалось достичь полной ремиссии, длительность которой составляет более 32 мес. Такой значительный клинический эффект в результате применения только интерферона без химиотерапевтических и кортикостероидных препаратов получен впервые в нашей стране.

Ключевые слова: грибовидный микоз, лечение, роферон А

EFFECTIVE ROFERONE A THERAPY FOR THE TUMOR STAGE OF MYCOSIS FUNGOIDES: A CLINICAL CASE

Е.А. Ilyushkina, S.K. Kravchenko, E.E. Zvonkov, E.M. Lezvinskaya, L.B. Vazhbin

A 34-year old female patient with the tumor stage of mycosis fungoides was treated (monotherapy) with roferone A (Switzerland). The treatment was carried out during 1 year. Complete remission lasting for more than 32 months was attained. This significant clinical effect as a result of interferon monotherapy without chemotherapeutic drugs and corticosteroids was attained for the first time in Russia.

Key words: mycosis fungoides, therapy, roferone A

В настоящее время развитие первичных лимфопротеративных опухолей кожи рассматривается с позиции нарушения механизмов взаимодействия иммунокомпетентных структур кожи при воздействии проонкогенных вирусов. При этом происходит значительный дисбаланс в системе биологических факторов, участвующих в иммунопатогенезе этих заболеваний: цитокинов, факторов роста, адгезивных молекул, интерферонов (ИФН), что приводит к снижению способности иммунокомпетентных клеток осуществлять полноценный противоопухолевый надзор и развитию лимфопротеративного процесса.

Основываясь на том, что лимфомы кожи имеют иммунозависимый характер, в последние десятилетия исследователи разных стран изучали возможность использования в лечении больных с данной патологией, кроме традиционных химиотерапевти-

ческих средств и лучевой терапии препаратов иммунорегулирующего действия, в частности ИФН.

Стремительное развитие иммунной биотехнологии в конце XX века позволило синтезировать рекомбинантные интерфероны (ИФН второго поколения), которые, по сути, представляют собой воспроизведенные отдельные типы природных ИФН. В настоящее время в лечении больных лимфомами кожи используют в основном рекомбинантный ИФН α , который в разных странах имеет различные названия: Вилферон («Welcome», Англия), Роферон А («Hoffman la Roche», Швейцария), интрон А («Sherring Plough», США), Виферон, Реаферон (Россия) и др. [1].

Теоретической предпосылкой к применению ИФН в лечении больных лимфомами кожи является их способность оказывать противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие на опухолевый процесс. Противовирусный эффект

Сведения об авторах:

Илюшкина Е.А. — мл. науч. сотр. (eilyushkina@gmail.ru); Кравченко С. К. — канд. мед. наук; Звонков Е.Е. — д-р мед. наук, ст. науч. сотр.; Лезвинская Е.М. — д-р мед. наук, врач; Важбин Л.Б. — главный врач.