

© Дудар І. О., Абрагамович Т. Н., Абрагамович Х. Я., Гончар Ю. І., 2011

УДК: 616.61-085.38-073.27 : 616.8-009.613.7

І. О. ДУДАР, Т. Н. АБРАГАМОВИЧ, Х. Я. АБРАГАМОВИЧ, Ю. І. ГОНЧАР
СВЕРБІЖ У ХВОРИХ НА ГЕМОДІАЛІЗІ ТА ЙОГО ЛІКУВАННЯ. ЕФЕКТ ЛІКУВАННЯ
УЛЬТРАФІОЛЕТОВИМ ВИПРОМІНЕННЯМ

I. DUDAR, T. ABRAGAMOVICH T., C. ABRAGAMOVIC, I. GONCHAR
ITCHING IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS. THE EFFECT OF
ULTRAVIOLET RADIATION TREATMENT

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ;
ЛОКЛ відділення гемодіалізу; ЛНМУ ім.Д.Галицького, Львів.

Ключові слова: свербіж, гемодіаліз, тучні клітини, цитокіни, ультрафіолетове випромінення.

Резюме: Уремичний свербіж – це приклад того, що давні та досі невирішені клінічні проблеми ускладнюють лікування та погіршують якість життя хворих з термінальною стадією ниркової недостатності, через недостатньо вивчену патофізіологією та не визначення остаточних методів лікування.

Summary: Uremic pruritus - an example of that old and still unsolved clinical problems complicate treatment and worsen the quality of life of patients with end stage renal failure, because not enough is learned pathophysiology and treatment of final determination.

Уремичний свербіж (УС) спостерігається у багатьох пацієнтів, котрі отримують хронічну діалізну терапію маючи термінальну ниркову недостатність (ТНН) [3, 23]. Цей тривожний симптом негативно відображається на якості життя (ЯЖ) пацієнтів. Захворювання є джерелом серйозної тривоги як для пацієнта, так і для лікуючого лікаря, оскільки досі не знайдено ефективного засобу для зменшення свербіжу [3, 13].

За різними джерелами частота УС у пацієнтів на гемодіалізі (ГД) коливається від 40,0% до 75,0%. Таке коливання частоти свербіжу залежить від різних факторів, таких як країна проживання, умови життя, термін лікування ГД та ін. З цим захворюванням пов'язують низький рівень лікування та підвищений ризик смертності, який можливо пов'язаний з порушеннями сну [16].

Відповідно до DOPPS I (1996-2001) – «Дослідження результатів і особливостей практики ГД» - це обсерваційне дослідження, призначене для пояснення положень практики ГД, які пов'язані з кращими результатами лікування пацієнтів ГД, (у дослідженні брало участь 308 відділень ГД з 7 країн, включаючи 145 центрів зі США, 62 центри з Японії і 101 центр з Франції, Німеччини, Італії, Іспанії та Великобританії), у пацієнтів з УС від помірного до великого ступеня ризик летального кінця вищий на 13,0%, а дослідження DOPPS II ((2002-2004) включало 320 ГД відділень і більше

12 400 пацієнтів ГД з 7 країн, представлених у дослідженні DOPPS I, а також з Австралії, Бельгії, Канади, Нової Зеландії та Швеції) показали ризик летальності вищий на 21,0% [26].

Для лікування УС, який турбує ГД пацієнтів, необхідно вдосконалювати терапевтичні методики. Кожного разу, коли новий варіант лікування, як повідомляється, ефективний, через деякий час, опубліковуються суперечливі результати, в той же час настрої пацієнтів і лікарів змінюється від ейфорії до розчарування. Це відбулося із еритропоетином і налтрексоном [24, 30, 34], останні розповсюджені методи лікування в цьому питанні.

Головною перешкодою в зусиллях по створенню ефективних методів лікування є неповне знання основних патофізіологічних механізмів. Крім того, враховуючи велику клінічну гетерогенність УС, важко провести систематичні дослідження, тому вони є мізерні.

Інтенсивність і поширення УС значно змінюється з плином часу, і деякі пацієнти страждають в тій чи іншій мірі протягом усього терміну їх ниркової хвороби. Інтенсивність УС коливається від мінімального дискомфорту до повного неспокою протягом дня та вночі під час сну. Спочатку, у хворих з УС зовнішній вигляд шкіри не має змін. Садно від роздрапування з або без імпетиго можуть виникнути як вторинне явище і рідко спостерігається як свербіжеві вузлики або хвороба Кайрла (рис. 1, А-Г). Є міжособистісні відмінності у розповсюджені УС: 25,0-50,0% пацієнтів з УС скаржаться на генералізований свербіж [3, 31]. У решти хворих УС переважно впливає на спину, обличчя і руки [23]. У 25% пацієнтів УС проявляється особливо гостро під час або відразу після діалізу [23].

Дудар Ірина Олексіївна
Тел. 512 64 74
irina_d@ukr.net

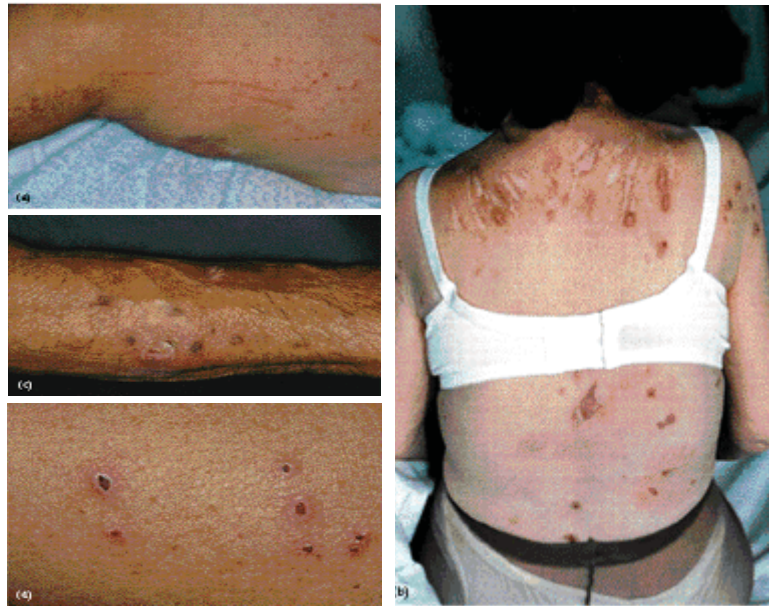


Рис. 1. (А-Д) Уражена шкіра пацієнтів з уремичним свербжем. (А) Подряпини на руці, (Б) глибокі шрами на плечах і спині пацієнтки на гемодіалізі, (В) свербіжеві вузлики з подряпинами і суперінфекцією на передпліччях пацієнта що лікується на перитонеальному діалізі, (Г) прояви хвороби Карлайла на спині пацієнта на гемодіалізі [23]

При свербжі будь-якої причини, і особливо при сухості шкіри, слід дотримуватися загальних правил:

1. Підтримувати повітря в приміщенні прохолодним, але не дуже сухим.
2. Уникати перегрівання, для чого слід носити легкий одяг, користуватися легкою ковдрою.
3. Уникати гарячої води. Використовувати прохолодні ванни з додаванням харчової соди або вівсяного борошна, соєвого масла, ванни з солоною водою.
4. Уникати надмірного купання.
5. Не користуватися грубим і лужним милом.
6. Уникати контакту шкіри з дратівливими тканинами - вовною, синтетикою.
7. Користуватися пом'якшуючими шкіру засобами (вазелін, дитячий крем) і обов'язково мазати шкіру ними протягом кількох хвилин після купання [1, 2].

Наявність важкої УС незалежно поєднується з іншими клінічними факторами [19, 23], включаючи належність до чоловічої статі, передуючий діалізу високий вміст у крові азоту сечовини (BUN - blood urea nitrogen), 2-мікроглобуліну, кальцію, фосфору і інтактного паратгормону (i - PTH). Більш тривала процедура діалізу для пацієнтів з гострими формами сверблячки не розглядалася як незалежний чинник при проведенні мультиваріантного логістичного регресивного аналізу стану здоров'я великої групи пацієнтів, можливо, у зв'язку з тим, що вона корелює з іншими факторами ризику, такими як високі рівні BUN, 2-мікроглобуліну і i-PTH. Крім того,

з точки зору ймовірності розвитку УС існують значні відмінності між окремими країнами, які не піддаються поясненню навіть після коректування отриманих даних, проведених з урахуванням інформації, що стосується демографічних даних пацієнтів, ряду поєднаних захворювань і результатів лабораторних досліджень. Аналогічні відмінності існують і в області можливостей проведення діалізу в різних країнах [27]. Існує ряд до цих пір не вивчених факторів, що грають значну роль у патогенезі та лікуванні УС у ГД пацієнтів.

Загальне припущення полягає в тому, що стимули до розвитку запального процесу, що виникають під час уремії та / або ГД, призводять до підвищеної диференціації Th 1 лімфоцитів і подальшого придушення зменшуючих свербіж к-рецепторів, або посилення діяльності шкірних μ -рецепторів [23]. Місцеві анестезуючі засоби (лідоканін, новокаїн) працюють, безпосередньо блокуючи передачу імпульсів вздовж сенсорних волокон або знижуючи чутливість шкірних рецепторів. Корисні при свербжі невеликої інтенсивності. Місцеві анестетики можуть бути об'єднані з холодоагентом, таким як ментол, для збільшення ефективності [23].

Капсаїцин, активний інгредієнт червоного перцю, також прибирає свербіж за рахунок десенсibilізації ноцицептивних рецепторів, відповідальних за передачу відчуття свербіння. Він корисний при обмеженому важкому свербжі в концентраціях 0,025-0,075%, але може викликати локальне печіння. Правда, роздратування шкіри зменшується в ході повторного застосування, якщо пацієнт знайде в собі сили змиритися з початковим побічним ефектом [1, 2].

За останні 20 років були запропоновані різні гіпотези про патофізіологію УС. Найбільш відомі концепції зосереджені на паратироїдному гормоні (ПТГ), оскільки УС, мабуть, найбільш виражений у хворих з гіперпаратирозом і проходить він після паратироїдектомії. Тим не менш, наступні дані патофізіології УС не можуть підтвердити цю теорію. Крім того, відкладення кристалів фосфату кальцію теж не можна стійко поєднати з виникненням УС. Нещодавно виникла полеміка щодо того, що гістамін який секретується тучними клітинами, може бути причиною УС. Однак, як і концепції згадані вище, «гістамінова гіпотеза» має суперечливість результатів [5].

Антигістамінні засоби зменшують викликані гістаміном підвищення проникності капілярів, набряк тканин, свербіж і гіперемію. Ефект настає через 15-30 хвилин після застосування [2].

Доксепін (Сінекван) блокує центральні H1-рецептори і може використовуватися для ліквідації свербіжу при атопічному дерматиті. Доксепін крім антигістамінної дії має антидепресивний ефект, тому буде корисний при невротичних порушеннях. Стартова доза 25-50 мг внутрішньо перед сном (одноразова доза не повинна перевищувати 150 мг). Місцево можна використовувати 5% крем Доксепін. Побічні ефекти лікування включають сонливість, локальне печіння і зазвичай є мінущими [4].

Хлоропірамін (Супрастин) 25 мг або дифенгідрамін (Димедрол) 25-50 мг застосовують перед сном, коли свербіж проявляється більш сильно.

При генералізованому свербіжі антигістамінні засоби часто неефективні. Вони можуть забезпечити седативну дію, яка допоможе заснути, але разом з тим вони можуть принести і до небажаних побічних ефектів: сухість у роті, диспепсія, нудота, головний біль, уповільнення психомоторних реакцій.

Наприкінці ХХ століття стали доступні нові антигістамінні засоби без седативного ефекту, що не викликають сонливості: лоратидин (Кларитин, Кларотадин та ін), Фексофенадин (Телфаст, Рапід та ін), цетиризин (зіртек, Цетрин, Аллертек та ін) Ці препарати не проходять через гематоенцефалічний бар'єр і тому не викликають сонливості. Однак вони малоефективні для лікування свербіжу [2].

Лікарські засоби групи стабілізаторів мембран тучних клітин мають гальмівну дію на вивільнення гістаміну та інших медіаторів (брадикініну, лімфокінів та ін), що беруть участь в розвитку алергічних явищ, запалення а отже і шкірного свербіжу, із тучних клітин, в яких відбувається їх біосинтез і депонування, а також з базофілів і нейтрофілів. Ці препарати інгібують фосфодієстеразу тучних клітин, що

веде до накопичення в них цАМФ. Ймовірно, у зв'язку з цим стабілізується мембрана тучних клітин і блокується надходження до них Ca²⁺ або навіть стимулюється його виведення. Активність фосфодієстерази зменшується також у гладком'язових клітинах, що попереджає констрикторний вплив на них медіаторів. Деякі препарати мають одночасно здатність блокувати рецептори (кетотифен). Препарати цієї групи не призначені для купірування гострих алергічних станів, оскільки терапевтичний ефект розвивається повільно (протягом 2-4 тижнів), лікування повинно бути тривалим. Стабілізатори мембран тучних клітин можуть бути використані при свербіжі, пов'язаному з аліментарною або інгаляційною алергією, вони помітно зменшують свербіння при системному мастоцитозі, хворобі Ходжкіна, у тих випадках, коли він опинився резистентним до інших методів лікування. Мембраностабілізуючу дію має циннаризин (стугерон) - препарат, що відноситься до групи засобів, які поліпшують кровообіг [4].

Ряд досліджень з вивчення зв'язку між УС та іонами кальцію, показали, що паратироїдектомія знизила рівень паратиреоїдного гормону, іонів кальцію і неорганічного фосфору в сироватці крові та вміст кальцію в шкірі. Крім того, ниркова трансплантація приводить до збільшення кальцію сироватки крові та зменшення в сироватці крові неорганічного фосфору, у той час як ультрафіолетове опромінення В активувало вітамін D3 і знизило фосфор в шкірі. Протисвербіжевий механізм антигістамінних або антиалергічних препаратів може призвести до блокування поступлення іонів кальцію в тучні клітини у шкірі, які перешкоджають дегрануляції [5]. Ліпідні продукти, які продукують субстрат для утворення вітаміну D3, можуть створити ліпідні бішари в роговому прошарку шкіри, і вологі креми запобігають випаровування води, яка підтримує градієнт іонів кальцію. Такролімус мазь може блокувати зв'язки між іонами кальцію і кальмодуліном у лімфоцитах [20]. Застосування вітаміну D3 аналог (КН1060), що використовуються спеціально для псоріазу на епітелії шурів знижував концентрації іонів кальцію у верхньому шарі епідермісу.

Menon et al. [22] повідомили, що в нормальній шкірі концентрація іонів кальцію збільшується у зовнішньому епідермісі, формуючи градієнт кальцію в епідермісі. В цьому дослідженні вивчення УС показало, що концентрація іонів кальцію в більш глибоких шарах епідермісу була значно вище в групі де був свербіж, ніж де не було. Крім того, у групі зі свербіжем іони кальцію були розподілені рівномірно у всіх шарах, за винятком рогового шару, в якому зазначені порушення кальцієвого градієнта.

Одні з останніх гіпотез стосуються змін в опіодергічній системі і розладів імунної системи [23].

Опіоїдна гіпотеза це патогенетична концепція про те, що зміни в опіоїдергічній системі можуть бути залучені в патофізіології свербіж, була вперше розроблена для холестатичного свербіж (ХС) та була підтримана різними лініями доказів: по-перше, кілька медикаментів антагоністів μ -рецепторів, як відомо, викликають свербіж, особливо центральної дії [1, 2]. По-друге, це можна показати в дослідженнях на тваринах, що холестаза пов'язаний з підвищеним опіоїдергічним тонусом [10]. По-третє, введення опіатних антагоністів має успішний ефект у лікуванні ХС [12]. Було відзначено, що ХС може бути спричинений патологічними змінами в центральній нервовій системі. Ця гіпотеза була підтримана відкриттями про те, що загальний низхідний шлях регулювання μ -рецепторів відбувається в головному мозку щурів з холестазом [11], а також у хворих з хронічним холестазом, усунення опіат-подібного синдрому відбувалося завдяки призначення оральних опіат – антагоністів.

У 1985 році була перша доповідь опису випадку успішного лікування УС внутрішньовенним введенням антагоніста опіатів налоксону. Терапевтичне застосування опіатних антагоністів у хворих з УС було засновано на припущенні, що ендогенні опіатні пептиди, також можуть брати участь у патогенезі УС. Наступні плацебо-контрольовані клінічні випробування Peer et al. [25] показали, що введення орально налоксону антагоніста до μ -рецепторів, було пов'язано зі значним зменшенням свербіння у всіх пацієнтів з важким УС. Однак число досліджених пацієнтів було маленьким і період лікування (1 тиждень) був недовгим.

При спробі підтвердити дані від Peer et al [21] з більшою численністю пацієнтів (23 пацієнти з помірним та важким УС), лікованих більш тривалий період часу (4 тижні), вчені не змогли отримати ніякого статистично значущого зв'язку з налоксонном.

Нещодавно Kumagai запропонував гіпотезу, що активація рецепторів виражена через клітини шкіри та лімфоцити може вести до пригнічення відчуття свербіж. Тому, коли ці рецептори належним чином не стимулювати або μ -рецептори перестимульовані, пацієнти можуть мати більш сильний свербіж. Отже, автори збираються перевірити здатність рецептора-агоніста (TRK-820) зменшити УС, їх попередні результати видаються перспективними (Higo Kumagai).

Як вказувалося вище, альтернативних способів лікування УС мало. Більшість успішних повідомлень перетворилися на невдачі. На підставі вищезазначених патофізіологічних концепцій, зосередимо увагу на двох останніх моделях, які були вивчені в цих групах: (I) місцеве лікування маззю такролімус, і (II) системна терапія налоксонном, антагоніст до μ -рецепторів.

Результати лікування УС антагоністами опіоїдних рецепторів поки спірні. До отримання даних майбутніх досліджень Twycross et al. рекомендують хворим з важким неконтрольованим свербіжем лікування налоксонном з поступовим підвищенням дози до 250 мг на добу, якщо доза 50 мг недостатня. Налоксон (аналогі: Антаксон, Вівітрол) блокує опіатні рецептори. Дослідники виявили, що пероральне застосування налоксону може бути гарною альтернативою у пацієнтів несприйнятливих до стандартних протисвербіжних препаратів [1, 2].

Побічні ефекти включають запаморочення, нудоту, блювання, головний біль, сонливість, сухість у роті, і судоми, є мимовільними і не вимагають лікування.

Через ряд спостережень та інформації з інших досліджень, з'являється все більше доказів того, що УС є системним, а не ізольованим шкірним захворюванням, і розлади імунної системи з розвитком запалення можуть бути залучені в патогенезі УС. Ця гіпотеза підтримується кількома лініями доказів.

Деякі дослідження показали, що збільшення дози ГД призводить до зменшення УС [3, 4]. Отже, зниження рівня УС протягом останніх десятиліть було пов'язано з поліпшенням умов ГД. Зростаюча стурбованість з приводу визначення адекватної дози ГД і широке застосування Kt/V, розробка схем ГД, можливо, сприяло зниженню частоти УС. Крім того, ефективність ГД зросла після застосування високоочисних діалізаторів з великими площами поверхні і поліпшеною біосумісністю завдяки введенню синтетичних мембран, таких, як полісульфонові або поліактилінітрилові. Ці нові матеріали активують комплемент і лейкоцити у набагато меншій мірі, ніж звичайні, з менш біосумісних матеріалів, таких як купрофан [28].

Виготовлені на основі поліметилметакрилату (ПММА) діалізні мембрани з синтетичних матеріалів, мають гарну проникність і високий ступінь біосумісності, що пов'язують з гідрофобними характеристиками цього полімеру [9, 32].

Серія BG-U ПММА ГД мембран дають хорошу можливість дозволяючи виводити з організму широкий спектр молекул і забезпечують дуже хорошу біосумісність, що сприяє зменшенню переданого цитокинами запалення [13]. Крім того, було показано, що плазма пацієнтів, що страждають сверблячкою, стимулює тучні клітини, а в незначній мірі аніонізовані ПММА мембрани здатні адсорбувати компоненти з МВ 160000 дальтон, що містяться в плазмі таких пацієнтів [33].

Результати попереднього дослідження дозволяють припустити, що ПММА діалізатори можуть сприяти полегшенню УС у пацієнтів з ТНН. Крім того, була виявлена незначна тенденція до

зниження рівня С – реактивного білка (СРБ), так само як і до скорочення числа випадків інтрадіалізної гіпотензії. Схоже, що ці явища не пов'язані з підвищенням ефективності ГД або поліпшенням інших біохімічних показників [32].

Слід зазначити, що оскільки BG-U (ПММА мембрани), схоже здатні сприяти зменшенню УС, можна припустити, що іонні субстанції можуть прямо або побічно абсорбуватися полімерним складом мембран. Інше припущення полягає в тому, що мембрани можуть впливати на пов'язане з уремією запалення, що підтверджується зниженням рівня СРБ. Вважають, що ідентифікація викликаючих свербіж уремічних токсинів потребує подальших зусиль, які у поєднанні з протеомним підходом, можуть сприяти просуванню в дослідженні проблеми [6].

Було показано, що талідомід і такролімус (як мазь) є ефективними в лікуванні УС, принаймні до певної міри. Талідомід, який в даний час використовується в якості імуномодулятора для лікування реакції відторгнення трансплантату, пригнічує TNF-виробництво, веде до домінування диференціації Th2 лімфоцитів з пригніченням інтерлейкіну-2 (IL-2) – виробництва Th1 клітин [4, 21]. Доведено ефективність талідоміду (ентерально 100 мг ввечері) в лікуванні свербіжу різної етіології, зокрема більш ніж у 50% хворих з уремічним свербіжем. Дія талідоміду пов'язана з його здатністю знижувати синтез фактора некрозу пухлин (TNF) і інших прозапальних цитокінів. Його застосування обмежене побічними ефектами: сонливістю, дефектами розвитку плоду, периферичної невропатії. Жінкам дітородного віку з важким свербіжем при безуспішності його лікування іншими засобами призначають талідомід разом з надійною контрацепцією. Аналогічний ефект можна спостерігати з такролімусом, який також пригнічує диференціацію Th1-лімфоцитів і подальшого IL-2 виробництва. Мазь Такролімус, здається, безпечний і високо-ефективний короткотривалий варіант лікування для пацієнтів, які страждають від важкого УС. Однак, враховуючи потенційно канцерогенний ефект при системному в веденні такролімусу, слід проявляти обережність при лікуванні хворих протягом тривалих періодів часу.

Після пересадки нирки пацієнти майже ніколи не скаржаться на УС доки імуносупресивна терапія, в тому числі циклоспорином, призначена, навіть тоді, коли сталися істотні втрати функції трансплантата.

Результ всіх цих спостережень вказує на значну роль імунних механізмів у патогенезі УС. Численні фактори залучені, можлива участь швидше за все IL-2, який виділяється активованими Th1 лімфоцитами. Спростовує цю гіпотезу те, що пацієнти, які отримують IL-2 для лікування злоякісних пухлин, часто повідомляють про болісний свербіж [14]. Крім

того, було показано, що внутрішньошкірне застосування IL-2 мало швидкий, хоча і слабкий, пруритогенний ефект [17].

Для подальшого вивчення гіпотези, що IL-2 має відношення до цитокінів УС та Т клітинної диференціації, мають досліджуватись пацієнти з і без УС. Крім того, Т-клітинне диференціювання і цитокінова картина повинні бути досліджені у дітей на ГД, які рідко скаржаться на УС. Стало відомо, що у літніх людей частіше диференціюються клітини Т-хелпери на Th1, ніж у молодих людей, тому в цьому напрямку теж треба працювати [29].

Попередні результати багатоцентрового дослідження показали, що у пацієнтів з УС більш вираженіша Th1 диференціація, ніж у пацієнтів без УС, що визначалося шляхом вимірювання мікроін'єкцій TNF- в CD4 клітинах. Ці результати підтримують гіпотезу, що запальні процеси можуть провокувати УС.

Інгібітори кальцій-залежної фосфатази (кальциневрину) мають протисвербіжний ефект і подібно кортикостероїдами зменшують запалення шкіри. Препарати пригнічують активацію Т-лімфоцитів, блокуючи синтез прозапальних цитокінів (інтерлейкінів) і запобігаючи вивільненню медіаторів запалення із тучних клітин у відповідь на стимуляцію антигеном IgE.

Було запропоновано альтернативу традиційному лікуванню УС. Були повідомлення про те, що ефективним методом боротьби з УС у хворих з ТНН є голковколювання. Мета такого рандомізованого, контрольованого дослідження полягала в тому, щоб підтвердити зменшення УС при впливі на єдину акуточку. Тайванські автори рандомізували 40 пацієнтів з рефрактерним УС на дві групи. У групі 1 (n = 20), голковколювання в акуточці Quchi (LI11) застосовували з одного боку тіла тричі на тиждень протягом 1 місяця. У групі 2 (контрольна група, n = 20), голковколювання застосовували в точці, яка не відповідала акуточці, і розташовувалася на 2 см латеральніше від Quchi (LI11), тричі на тиждень протягом 1 місяця. Хворі заповнювали опитувальники по УС на початку і в кінці 1 місяця лікування, а також через 3 місяці спостереження. Результати в балах були проаналізовані з метою виявлення зв'язку акупунктури з набраними балами за допомогою звичайної лінійної моделі повторних вимірювань. В результаті в 1-й групі бали по інтенсивності УС були значно нижчими після голковколювання та через 3-и місяці спостережень, ніж у групі 2-й. Вчені зробили висновок, що голковколювання в акуточці Quchi (LI11) – легкий, безпечний та ефективний засіб зменшення УС [15].

Gilchrest et al. показали, що засмага у хворих ультрафіолетовим В випромінення (УФВ, УФО) приводить до полегшення УС у значній кількості хворих. Цей ефект може бути продемонстровано,

навіть якщо тільки половина тіла опромінена. Це спостереження привело до припущення, що УФ-випромінювання носить системний ефект. Цікаво, що вплив УФ було показано вираженим модулятором диференціації Th1 і Th2 лімфоцитів і послаблювачем проявів Th1 [18].

Н. Фінзен (Данія) вперше застосував ультрафіолетове випромінювання для лікування ряду захворювань в 1899 році.

Ультрафіолетове випромінювання – електромагнітне випромінювання, яке займає діапазон між фіолетовим кінцем видимого випромінювання та рентгенівським випромінювання (380 – 10 нм, $7,9 \times 10^{14}$ – 3×10^{16} Гц). Діапазон умовно ділять на ближній (380 – 200 нм) і дальній або вакуумний (200 – 10 нм) ультрафіолет, останній так названий тому, що інтенсивно поглинається атмосферою і досліджується тільки вакуумними приладами [8].

Сонячна радіація, що доходить до поверхні землі на 59,0% складається із інфрачервоного випромінювання, 40,0% – видимого та 1,0% – ультрафіолетового.

Ультрафіолет (ultraviolet) – такий, що перебуває за межами фіолетового спектра. Термін вживається до електромагнітних променів або випромінювання між фіолетовими і рентгенівськими променями, тобто променями з довжиною хвиль від 200 до 400 нм. Ці промені мають сильні актинічні й хімічні властивості, індукуючи засмагу шкіри, утворюючи ергокальциферол (вітамін D_3) своєю дією на ергостерол у шкірі [7].

Ультрафіолет А (УФ А) (ultraviolet A, UVA) – ультрафіолетове випромінювання з довжиною хвиль від 320 до 400 нм. Охоплює понад 99,0% ультрафіолетового випромінювання, що досягає поверхні Землі. УФ А збільшує шкідливі впливи УФ В і також є відповідальним за деякі реакції fotocутливості. Використовується терапевтично в лікуванні різноманітних шкірних захворювань [7].

Ультрафіолет В (УФ В) (ultraviolet B, UVB) – ультрафіолетове випромінювання з довжиною хвиль від 290 до 320 нм. Охоплює менше 1,0% ультрафіолетового випромінювання, що досягає поверхні Землі. УФ В спричиняє засмагу і цілий ряд шкідливих фотохімічних змін у клітинах, включаючи ушкодження ДНК, яке призводить до передчасного старіння шкіри, передракових і ракових змін та різноманітних реакцій fotocутливості. Використовується також для лікування шкірних захворювань [7].

Ультрафіолет С (УФ С) (ultraviolet C, UVC) – ультрафіолетове випромінювання з довжиною хвиль від 200 до 290 нм. Весь ультрафіолет С фільтрується шаром озону таким чином, що він не досягає поверхні Землі. УФ С є герміцидним (такий, що згубний для патогенетичної флори), використовується також в ультрафіолетовій фототерапії [7].

Ефект опромінення залежить від проникаючої здатності променів і від товщини рогового шару. Чим коротша довжина хвилі випромінювання тим менша його проникаюча здатність. Промені коротші 310 нм не проникають глибше епідермісу. Промені з великою довжиною хвилі досягають сосочкового шару дерми, в якому проходять кровоносні судини. Таким чином, взаємодія УФ з речовинами відбувається виключно в шкірі, головним чином в епідермісі.

Найбільш чутлива до УФ променів шкіра поверхні тулуба, найменше – шкіра кінцівок. Чутливість до УФ променів підвищена у дітей, особливо у ранньому віці. Застосування УФ променів в лікувальних цілях з добре підбраною індивідуальною дозою і при чіткому контролі дає високий терапевтичний ефект при багатьох захворюваннях.

Дозують УФ випромінювання біологічним методом Горбачьова-Дакфельда. Метод являється простим і базується на властивості УФ променів викликати при опроміненні шкіри еритему. Одиницею виміру в цьому методі є одна біодоза. За одну біодозу приймають мінімальний час опромінення даного хворого з певної відстані, визначеним джерелом УФ променів, яке необхідно для отримання слабкої однак чітко окресленої еритеми. Час вимірюють в секундах або в хвилинах.

Біодозу визначають в зоні живота, сідниць або на тильній стороні передпліччя обої руки з відстані 10-15 см від випромінювача до опромінюваної частини тіла. Біодозиметр фіксують на тулубі. По-черзі через 30-60 сек. опромінюють шкіру через 6 отворів біодозиметра шляхом відкривання заслінки перед віконцями. Таким чином, якщо кожне віконце відкривати через 60 сек., шкіра в зоні першого віконця буде опромінена протягом 6 хв., в зоні другого – 5 хв., в зоні шостого – 1 хв.

Результат біодозиметрії проявляється через 24 год. Одною біодозою буде рахуватись найбільш слабка гіперемія шкіри. Якщо змінювати відстань від випромінюючої поверхні до отримувача тої ж біодози час опромінення змінюється прямо пропорційно квадрату відстані. Все залежить від типу шкіри, але вибрати ці параметри треба так, щоб отримати наглядну картину еритеми шкіри.

УФВ має активну і різносторонню біологічну дію на організм. Проникаючи в тканини на 0,5-1 мм, промені ведуть до активізації біохімічних процесів.

УФ-промені застосовуються:

- Для досягнення легкого лущення шкіри;
- Для розсмоктування інфільтратів і ущільнень;
- З метою дезінфекції.

Застосування УФ променів в лікувальних цілях при добре підібраній індивідуальній дозі і чіткому контролі дає високий терапевтичний ефект при багатьох захворюваннях. Він складається з:

- знеболюючої,
- протизапальної,
- десенсибілізуючої,
- імуностимулюючої,
- загальнозміцнюючої дії.

Вже добре відоме місцеве і загальне застосування УФО для:

- компенсації УФ недостатності,
- підвищення опірності організму до різних інфекцій (наприклад, грипу),
- лікування запальних захворювань (ангіна, риніт різного походження, отит, алергічний нежить, фурункул слухового проходу і т. д.),
- як болезаспокійливий і протизапальний засіб при захворюваннях суглобів, периферичної нервової (неврити, невралгії, радикуліти), м'язової (міозити), дихальної (бронхіти, плеврити) систем, при шкірних (грибок, екземи, псоріаз, дерматит), гінекологічних захворюваннях, порушеннях обміну речовин, деяких формах туберкульозу.

В сьогоднішній УФО це один найбільш важливий з фізичних методів, що застосовуються в даний час для лікування УС. Може використовуватися середньохвильове ($\lambda=320-280$ нм), що викликає запальну реакцію, ультрафіолетове випромінювання (УФ-В), або довгохвильове ($\lambda=400-320$ нм), що викликає утворення пігменту (УФ-А), хоча біологічна активність УФ-А набагато нижче, ніж УФ-В. УФО можна застосовувати при багатьох дерматозах, нирковому, печінковому свербіжі, гематологічних захворюваннях, мастоцитозі. Аквагенний свербіж краще лікується при опроміненні УФ-В, ніж за допомогою антигістамінних препаратів.

При тривалому УФО шкіри в невеликих дозах розвивається хронічний дерматит, що проявляється гіперпігментацією і ліхеніфікацією. При цьому ушкоджуються клітини Лангерганса або зменшується їх кількість, що призводить до втрати певної частки рецепторів та імунної гіпоактивності. Можуть страждати також кровоносні судини сосочкового шару дерми та шкірні нерви, що сприяє підвищенню порогу чутливості шкіри. Кількість тучних клітин в дермі зменшується, і при цьому зростає поріг вивільнення гістаміну. Таким чином, УФ-В, УФ-А і ПУВА-терапія (поєднання прийому псоралена та опромінення УФ-А) пригнічують реакції, в яких бере участь гістамін, а УФ-В, крім того, може зни-

жувати чутливість до пруритогенних стимулів. Є дані, що УФ-В інактивує циркулюючі пруритогени або ж викликає утворення якихось речовин, що пригнічують свербіж.

УФО володіє також системними ефектами. Відомо, що воно знижує кров'яний тиск, впливає на метаболізм вітаміну D і обмін кальцію, а також на популяцію Т-клітин у периферичній крові. І нарешті, УФО дає певний психологічний, відволікаючий, тобто плацебо-ефект. Поєднання цих ефектів пояснює здатність УФО значно зменшувати відчуття сверблячки при системних захворюваннях.

УФВ використовується при різних захворюваннях, що супроводжуються свербіжем: уремія, ВІЛ-інфекція, кропив'янка, еритремія, лімфома Ходжкіна, Т-клітинна лімфома, системний мастоцитоз, інфільтрація шкіри при раку грудей, хронічна патологія печінки.

До неї часто вдаються після багаторазових безуспішних спроб лікування свербіжу за допомогою інших засобів. Вартість і побічні ефекти можуть стати перешкодою для пацієнтів.

Сеанси опромінення УФ-В призначаються 2-3 рази на тиждень, починаючи з дози, що становить 75% від мінімальної еритемної. Поліпшення звичайно настає на 2-3-му тижні, і ремісія може тривати протягом декількох тижнів або місяців.

Багато дослідників при УС з гарним результатом використовували УФО. У більшості хворих, які отримували 1-3 процедури середньохвильового опромінення УФ-В у тиждень, після 6-8 сеансів свербіж зменшувався. Тривалість ремісії після курсу лікування становила від 1-2 тижнів до 3-х місяців. УФВ-терапія може бути використана при генералізованому УС ще до призначення ліків. УФВ-опромінення проводиться 9-12 хв в день (в залежності від типу шкіри) 2-3 рази на тиждень протягом 3 тижнів. Вважається, що ефект УФО пов'язаний з інактивацією якихось речовин, циркулюючих в крові при уремії. Є докази біологічної дії УФО на тканині: на тлі опромінення в шкірі знижувався рівень фосфору і вітаміну А, а також зменшувалося число тучних клітин. Воно гальмує проліферацію тучних клітин і вивільнення гістаміну і протеаз. Не виключається можливість ультраструктурних змін нервових волокон або підвищення порогу чутливості нервових закінчень. У зв'язку з тим, що антигістамінні препарати і зовнішня терапія ефективні тільки в 20% хворих, що страждають УС, застосування УФО представляється доцільним.

Пролонговане лікування УФВ хворих з важким свербіжем небезпечно, особливо хворих похилого та старечого віку, через збільшення ризику розвитку пухлин шкіри.

Найбільш ефективно лікування свербіжу - це лікування причини, що викликало його.

Поряд з цим проводиться симптоматична терапія свербіжів.

Важливо перервати коло «свербіж – розчісування», так як розчісування лише на дуже короткий період полегшує свербіж, який потім ще більше посилюється, особливо при вторинному пошкодженні шкіри.

Уремичний свербіж потребує проведення за показаннями при ХНН регулярного гемодіалізу, який зазвичай полегшує його. Основною метою лікування є усунення провокуючих свербіж факторів. В ідеалі лікування не можна починати, якщо не встановлена причина свербіжів. Проте у ряді випадків, незважаючи на проведені обстеження, причину свербіжів визначити не вдається або навіть визначивши, її не можливо усунути. У таких випадках, а також з метою полегшення стану хворого ще в процесі обстеження, призначається симптоматична терапія.

ЛІТЕРАТУРА

- Герман С. В. Зуд при системных заболеваниях. Причины и механизмы / С. В. Герман // Клиническая медицина. – 2004. – № 8. – С. 66-69.
- Герман С. В. Зуд при системных заболеваниях / С. В. Герман // Клиническая медицина. – 2004. – № 9. – С. 59-66.
- Дудар І. О. Свербіж шкіри та якість життя у хворих на гемодіалізі / І. О. Дудар, Ю. І. Гончар, Х. Я. Абрагамович // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 3 (15). – С. 33-35.
- Дудар І. О. Свербіж шкіри як загальне поняття. Свербіж шкіри при хронічній нирковій недостатності / І. О. Дудар, Т. Н. Абрагамович, Х. Я. Абрагамович // Український журнал нефрології та діалізу. – 2008. – № 1 (17). – С. 77
- Опасиста клітина. Роль опасистої клітини у свербіжі шкіри у хворих хронічною нирковою недостатністю, котрі лікуються програмним гемодіалізом / Х. Я. Абрагамович, І. О. Дудар, Ю. В. Бісярін, Т. Н. Абрагамович // Український журнал нефрології та діалізу. – 2009. – № 4 (24). – С. 3
- Уремический зуд : имеют ли значение диализные мембраны из полиметилметакрилата / пер. с англ. ; под ред. к. б. н. М. Д. Путинцева // Гемодиализ для специалистов. – 2008.
- Українсько-Англійський ілюстрований медичний словник Дорланда : в 2 т. / [упор. проф. П. І. Джуль та ін.]. – Л. : «НАУТІЛУС», 2007. Т. 2. – 1863 с.
- Физика. Большой энциклопедический словарь / гл. ред. А. М. Прохоров. – [4-е изд.] – М. : Большая Российская энциклопедия, 1999. – 874–876 с.
- Albertazzi A. Clinical experience with PMMA membrane / A. Albertazzi, M. Bonomini // Contrib Nephrol. – 1999. – № 125. – P. 213-221.
- Bergasa N. V. The pruritus of cholestasis: potential pathogenic and therapeutic implications of opioids / N. V. Bergasa, E. A. Jones // Gastroenterology. – 1995. – № 108. – P. 1582–1588.
- Central μ -opioid-receptors are down-regulated in a rat model of acute cholestasis / N. V. Bergasa, R. B. Rothman, J. Vergalla [et al.] // J Hepatol. – 1992. – № 15 – P. 220–224.
- Open-label trial of oral nalmefene therapy for the pruritus of cholestasis / N. V. Bergasa, J. M. Schmitt, T. L. Talbot [et al.] // Hepatology. – 1998. – № 27 – P. 679–684.
- How best to fight that nasty itch - from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches / T. Biro, M. C. Ko, B. Bromm [et al.] // Exp. Dermatol. – 2005. – № 14 – P. 225-240.
- Phase I trial of combined interleukin-2 with lev in patients with advanced malignant disease / T. G. Call, E. T. Creagan, S. Frytak [et al.] // Am J Clin Oncol. – 1994. – № 17 – P. 344–347.
- Acupuncture in haemodialysis patients at the Quchi (LI11) acupoint for refractory uraemic pruritus / Che-Yi. C., Wen C. Y., Min-Tsung K., Chiu-Ching H. // Nephrol Dial Transplant. – 2005. – № 20 (9) – P. 1912-1915.
- Hemodialysis patients' symptom experiences : effects on physical and mental functioning / R. B. Curtin, D. C. Bultman, C. Thomas-Hawkins [et al.] // Nephrol Nursing J. – 2002. – № 29 – P. 562-574.
- Skin testing of the pruritogenic activity of histamine and cytokines (interleukin-2 and tumour necrosis factor-) at the dermo-epidermal junction / U. Darsow, E. Scharein, B. Bromm, J. Br. Ring // J Dermatol. – 1997. – № 137. – P. 415–417.
- UVB exposure-induced systemic modulation of Th1- and Th2-mediated immune responses / J. Garssen, R. J. Vandebriel, F. R. De Gruijl [et al.] // Immunology. – 1999. – № 97. – P. 506–514.
- Kosmadakis G. C. Uremic pruritus : a review / G. C. Kosmadakis, N. Zerefos // Hemodial Int. – 2005. – № 9. – P. 180-188.
- Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus / C. P. Magnus, S. Klumpp, D. M. Alschler [et al.] // Perit Dial Int. – 2000. – № 20. – P. 802–809.
- The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures / S. M. Mc Hugh, I. R. Rifkin, J. Deighton [et al.] // Clin Exp Immunol. – 1995. – № 99. – P. 160–167.
- Menon G. K. Ultrastructural localization of calcium in psoriatic and normal human epidermis / G. K. Menon, P. M. Elias // Arch Dermatol. – 1991. – № 127 – P. 57–63.
- Mettang T. Uraemic pruritus-new perspectives and insights from recent trials / T. Mettang, C. Pauli-Magnus, D.M. Alschler // Nephrol Dial Transplant. – 2002. – № 9. – P. 1558-1563.

24. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study / C. Pauli-Magnus, G. Mikus, D. M. Alschér [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – № 3. – P. 514-519.
25. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus / G. Peer, S. Kivity, O. Agami [et al.] // *Lancet.* – 1996. – № 7. – P. 1552-1554.
26. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) : design, data elements, and methodology / R. L. Pisoni, B. W. Gillespie, D. M. Dickinson, [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2004. – № 5. – P. 7-15.
27. Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / Ronald L. Pisoni, Bj rn Wikstr m, Stacey J. Elder [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2006. – № 12. – P. 3495-3505.
28. In vivo intracellular cytokine production by leukocytes during hemodialysis / Y. Rousseau, N. Haeffner-Cavaillon, J. L. Poignet [et al.] // *Cytokine.* – 2000. – № 12. – P. 506–517.
29. Altered Th1/Th2 commitment in human CD4+ T cells with ageing / S. Sakata-Kaneko, Y. Wakatsuki, Y. Matsunaga [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2000. – № 120. – P. 267–273.
30. Schwartz I. F. Management of uremic pruritus / I. F. Schwartz, A. Iaina // *Semin Dial.* – 2000. – № 13. – P. 177–180.
31. Szepletowski J. C. Uremic pruritus / J. C. Szepletowski, R. A. Schwartz // *Int J Dermatol.* – 1998. – № 37. – P. 247–253.
32. Takeyama T. Polymethylmethacrylate: onebiomaterial for a series of membrane / T. Takeyama, Y. Sakai // *Contrib Nephrol.* – 1999. – № 125. – P. 9-24.
33. Isolation of mast cell degranulation factor from dialysis patients with pruritus and its removal by dialysis membrane / S. Yamada, H. Sugaya, I. Aoike [et al.] // *Kidney and Dialysis.* – 2003. – № 1. – P. 167-171.
34. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: Uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease / I. Zucker, G. Yosipovitch, M. David [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2003. – № 49 (5). – P. 842-846.

Надійшла до редакції 20.12.10

Прийнята до друку 24.12.10