

Паранеопластический зуд при лимфоме Ходжкина

Е.А. Орлова^{1,2}, А.И. Попова¹, И.Я. Моисеева², Е.В. Безрукова²

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза

² ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза

Paraneoplastic pruritus in Hodgkin lymphoma

E.A. Orlova^{1,2}, A.I. Popova¹, I.Ya. Moiseeva², E.V. Bezrukova²

¹ Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russia

² Penza State University, Penza, Russia

Аннотация

Зуд – частый и изнурительный симптом лимфомы Ходжкина (ЛХ), значительно снижающий качество жизни пациентов. В данной работе рассматривается роль этого состояния как раннего, а иногда и единственного, симптома заболевания, его прогностическое значение, а также современные представления о механизмах развития зуда. Подчёркивается важность междисциплинарного подхода к ранней диагностике ЛХ с учётом этого симптома как одного из возможных клинических проявлений. Особое внимание уделяется ограниченности специфических методов лечения и необходимости дальнейших исследований для улучшения качества жизни пациентов. Представлены два клинических случая, иллюстрирующие особенности паранеопластического зуда при ЛХ.

Ключевые слова

Лимфома Ходжкина, паранеопластический зуд, иммунопатогенез.

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание. В Российской Федерации заболевания лимфатической и кровяной ткани составляют 4,5% от общей структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями [1]. На ЛХ приходится до 30% всех злокачественных лимфом. Заболеваемость в год составляет 2,0 случая на 100 000 населения, наивысшие показатели (3,45 на 100 населения) отмечаются в возрастной группе 25-29 лет [1]. ЛХ является

Summary

Pruritus is a common and debilitating symptom of Hodgkin lymphoma (HL), significantly reducing the quality of life of patients. This paper examines the role of this condition as an early and sometimes solitary symptom of the disease, its prognostic value, and current understanding of the mechanisms of its development. The importance of an interdisciplinary approach to early diagnostics of HL is emphasized, taking into account this symptom as one of the possible clinical manifestations. The limitations of specific treatment methods and the need for further research to improve the quality of life of patients are emphasized. Two clinical cases illustrating the features of paraneoplastic pruritus in HL are presented.

Keywords

Hodgkin lymphoma, paraneoplastic pruritus, immunopathogenesis.

самым распространённым онкологическим заболеванием среди лиц в возрасте 15-19 лет [2]. Развитие терапевтических подходов привело к улучшению показателей выживаемости. Высокая курабельность ЛХ и снижение смертности за последнее десятилетие, наряду с возрастающей продолжительностью жизни пациентов, обуславливают актуальность исследований, направленных на повышение качества жизни этих пациентов.

Диагноз ЛХ устанавливается на основании морфологического и иммуногистохимического

исследования биопсийного материала в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ (2017 г.). Стадирование заболевания проводится по системе Ann Arbor с модификацией Cotswold. Определение прогностических групп осуществляется по критериям GHSG (Немецкой исследовательской группы по ЛХ). Для оценки прогноза также используется Международный прогностический индекс (IPI), оценка общего состояния пациента проводится по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [3].

В пересмотренной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. выделяют два типа ЛХ: классическую ЛХ (кЛХ) и нодулярную с лимфоидным преобладанием ЛХ (НЛПЛХ). кЛХ включает следующие гистологические варианты: вариант с нодулярным склерозом (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением.

Клиническая картина ЛХ вариабельна и может включать следующие симптомы: бессимптомное увеличение периферических лимфатических узлов, общие симптомы интоксикации (В-симптомы: лихорадка выше 38°C в течение трёх и более дней подряд без признаков воспаления, ночные профузные поты и потеря 10% или более массы тела за последние шесть месяцев), кожный зуд, при массивном поражении средостения – боль в груди, кашель, одышка и симптомы сдавления верхней полой вены.

Клинические особенности зуда

Паранеопластический зуд, неспецифическое проявление ЛХ, заслуживает особого внимания. Хронический зуд кожи у онкологических пациентов представляет собой значимую клиническую проблему. Он не только вызывает неприятные ощущения, но и может привести к вторичным кожным поражениям, снижению приверженности к противоопухолевой терапии и существенно ухудшить состояние пациента, подобно хронической боли (Kini et al., 2011) [4].

Миченко А.В. и соавт. (2022) отмечают, что зуд преобладает среди субъективных кожных симптомов у онкологических пациентов [5]. Лимфома и лейкоз – наиболее частые злокачественные новообразования, выявляемые у пациентов с идиопатическим генерализованным зудом, согласно данным нескольких исследований. Учитывая, что системные заболевания

могут быть причиной генерализованного зуда примерно у 20% пациентов дерматологического профиля без явных кожных патологий, исключение этого заболевания является критически важным при обследовании пациентов с данной симптоматикой [6].

Исследований, посвящённых особенностям зуда при ЛХ, немного. Согласно имеющимся данным, этот симптом весьма распространён среди пациентов с ЛХ. Его частота варьирует в разных работах [7]. Так, Рукавицын А.О. и др. (2020) сообщают о 20-25% пациентов с ЛХ, испытывающих зуд. Другие ретроспективные исследования показывают несколько меньшую распространённость – порядка 19% [8,9]. Данные о связи этого состояния с конкретным гистологическим вариантом ЛХ ограничены. Имеются лишь отдельные наблюдения, указывающие на более частую встречаемость у пациентов с нодулярным склерозом (вариант кЛХ) [10].

Рукавицын А.О. и соавт. (2020) отмечали, что зуд кожи – одно из наиболее частых аутоксических проявлений при ЛХ. Авторы указывали на типичный дебют зуда на нижних конечностях с последующим распространением по всему телу. Зуд часто сочетался с другими В-симптомами, такими как лихорадка, ночная потливость и потеря массы тела. Преимущественная локализация – конечности, в частности, голени. Интенсивность зуда была различной: от слабого до нестерпимого, сопровождающегося расчёсами и неспецифическими кожными высыпаниями [8].

В исследовании Xing W. et al. (2024) анализировались клинические характеристики пациентов с лимфомами (ЛХ и анапластическая крупноклеточная лимфома), страдающих от зуда, и пациентов без зуда. Важно отметить, что анализ проводился для всей когорты пациентов без деления по типу лимфомы. Зуд определялся как симптом, возникающий на любой стадии заболевания и локализующийся на различных участках тела, включая кожу, волосистую часть головы и слизистые оболочки. Зачастую он носил хронический, резистентный к терапии характер. Несмотря на то, что зуд непосредственно не влиял на прогноз ЛХ, его интенсивность существенно снижала качество жизни пациентов, приводя к нарушениям сна, депрессии и тревоге. Для оценки интенсивности зуда применялась визуальная аналоговая шкала (ВАШ), признанная эффективным и простым инструментом [11]. Степень зуда классифицировали следующим

образом: лёгкая (ВАШ ≤ 4 баллов), умеренная (ВАШ $> 4-7$ баллов), тяжёлая (ВАШ $\geq 7-9$ баллов) и очень тяжёлая (ВАШ ≥ 9 баллов). Выявлены несущественные различия между группами с зудом и без зуда по полу, возрасту, типу патологии и статусу ECOG. У большинства пациентов с зудом (53,3%) наблюдался зуд умеренной степени тяжести, а тяжёлая степень регистрировалась лишь у 10%. Среди пациентов с зудом преобладали пациенты с III-IV стадиями заболевания по классификации Ann Arbor (70,0%). В-симптомы (лихорадка выше 38°C , ночные профузные поты, снижение массы тела на 10% за последние 6 месяцев) присутствовали у 66,7% пациентов с зудом. Зуд несколько чаще встречался у мужчин (53,3%) и пациентов старше 40 лет (56,7%). Неожиданным оказалось преобладание в группе пациентов с зудом лиц с хорошим соматическим статусом (ECOG 0-1 – 86,7%) по сравнению с пациентами с ECOG 2-3 (13,3%). Этот факт требует дальнейшего изучения [11].

Зуд как ранний симптом ЛХ

Временная связь между появлением зуда и постановкой диагноза ЛХ изучена недостаточно. Так, Yosipovitch (2010) характеризует зуд, ассоциированный с ЛХ, как симптом, который может возникать на очень ранних стадиях заболевания или даже предшествовать клинической манифестации ЛХ. Автор также отмечает, что описанные в литературе случаи тяжёлого трудноизлечимого зуда нередко связаны именно с лимфомой [12,13].

Связь между зудом и ЛХ подтверждается сообщениями о случаях зуда за 4-5 лет до верификации диагноза, а также данными о повышенной вероятности развития ЛХ у пациентов с идиопатическим зудом в течение первого года после обращения [8-9]. Есть отдельные клинические наблюдения, что зуд может быть не только ранним, но и длительное время единственным клиническим проявлением лимфомы [6,11,12].

Hiramandnek et al. (2004) выявили повышенный риск развития ЛХ у пациентов с идиопатическим зудом в течение первого года наблюдения, что подчёркивает необходимость тщательного обследования таких пациентов. Для дальнейшего изучения этого вопроса был проведён ретроспективный когортный анализ с включением пациентов с диагнозом «неуточнённый зуд». Результаты показали, что в течение первого года наблюдения неуточнённый зуд ассоциировался с повышенным риском развития ЛХ

(ОР 4,42). В последующие периоды (5 и 10 лет) риск оставался повышенным, но был ближе к показателям контрольной группы. Данное исследование подтверждает важность тщательного сбора анамнеза, оценки симптомов и факторов риска онкологических заболеваний у пациентов с неуточнённым зудом [13].

Прогностическая роль зуда при ЛХ

Вопрос о прогностической роли зуда при ЛХ также остаётся открытым. В целом, ЛХ – одно из немногих онкологических заболеваний, которое в большинстве случаев считается потенциально излечимым. После стадирования пациенты распределяются в прогностические группы: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с неблагоприятным прогнозом и распространённые стадии. В настоящее время используются критерии Немецкой группы по изучению ЛХ (GHSG), включающие такие факторы риска, как поражение трёх и более областей, высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ), массивные лимфоузлы средостения и стадия E. Для выбора терапии у пациентов с распространёнными стадиями применяется Международный прогностический индекс (МПИ), учитывающий уровень альбумина (<40 г/л), гемоглобина (<105 г/л), пол (мужской), возраст (≥ 45 лет), стадию (IV), лейкоцитоз ($\geq 15 \times 10^9/\text{л}$) и лимфопению ($<8\%$ или $<0,6 \times 10^9/\text{л}$).

Клинические прогностические модели, используемые в настоящее время, не всегда позволяют с высокой точностью определить группу пациентов с ЛХ, которым показана интенсивная химиотерапия. В связи с этим продолжается активный поиск новых прогностических маркеров. Интеграция данных о потенциальных прогностических факторах с уже известными клиническими факторами риска может способствовать разработке более точной прогностической модели. Такая модель позволит на ранних стадиях идентифицировать пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания и оптимизировать стратегию лечения распространённых стадий ЛХ.

Зуд, ассоциированный с ЛХ, также может быть включён в прогностическую модель. В исследовании Gobbi P.G. et al. (1983) интенсивный зуд коррелировал с неблагоприятным прогнозом, особенно при ранних стадиях ЛХ или отсутствии других В-симптомов. Под наблюдением находилось 360 пациентов с ЛХ, из которых у 90 был слабо выраженный, а у 21 – сильный и генерализованный зуд. Выживаемость в послед-

ней группе была статистически ниже. Авторы предложили включать генерализованный зуд в критерии В-симптомов и использовать его для стратификации пациентов. Gobbi P.G. et al. предлагали следующие критерии «тяжёлого» зуда: множественные расчёсы (экскориации), резистентность к противозудным препаратам и генерализованный характер. Было высказано предположение, что выраженный зуд при ЛХ может отражать особенности биологии опухоли и иметь самостоятельное прогностическое значение [14].

Патогенез зуда

Исследований, посвящённых изучению патогенеза зуда, также немного. Работа Ferretti E. et al. (2017) представляет собой важный вклад в понимание механизма этого симптома. Авторы предполагают, что дисбаланс цитокинов и их рецепторов в опухолево-иммунном микроокружении играет ключевую роль в развитии зуда при ЛХ. В данной работе продемонстрирована связь между провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин-31 (IL-31) и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), и развитием зуда у пациентов с ЛХ [10].

Значительный вклад в изучение патогенеза зуда при ЛХ вносит исследование Xing W. et al. (2024) [11]. Авторы подтверждают роль дисбаланса цитокинов и их рецепторов в опухолево-иммунном микроокружении в развитии зуда. Впервые установлена связь между уровнем интерлейкина-31 (IL-31) и зудом при ЛХ, а также выявлена корреляция зуда с повышенными уровнями IL-1 β , IL-4 и IL-18. Исследования показывают, что интерлейкин-31 (IL-31) способен непосредственно воздействовать на ионные каналы TRPV1/TRPA1, расположенные на мембранах сенсорных нейронов, участвующих в формировании ощущения зуда. Это приводит к передаче сигнала зуда в центральную нервную систему (ЦНС) и, возможно, сенсibiliзирует кожу к другим пруритогенным факторам [15]. Установлено, что IL-31 способствует развитию и разветвлению нервных волокон в нейронах дорсальных ганглиев, что потенциально может усиливать ощущение зуда [16]. IL-1 β может выступать в качестве провоспалительного медиатора, усиливая активацию нейронов, экспрессирующих рецептор гастрин-рилизинг пептида (GRPR) в спинальной микроглии через ось NLRP3/каспаза-1/IL-1 β /IL-1R, тем самым способствуя развитию и поддержанию хронического зуда. В рамках исследования выявлена

повышенная экспрессия фактора роста PDGF-BB у пациентов с ЛХ, страдающих зудом. Несмотря на важность этих открытий, конкретные механизмы взаимодействия этих цитокинов ещё требуют дальнейшего изучения.

Лечение зуда при ЛХ

Лечение зуда при ЛХ также представляет сложную проблему, поскольку специфических лекарственных средств, одобренных FDA для лечения хронического зуда, не существует. Прогресс в этой области остаётся ограниченным. Несмотря на то, что зуд зачастую регрессирует после успешного лечения ЛХ, а сама противоопухолевая терапия может иметь противозудный эффект, поиск специализированных методов лечения зуда остаётся актуальной задачей [17].

Местная терапия эффективна при локализованном зуде, особенно средства с ментолом и камфорой [17]. RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) в практических рекомендациях по дерматологическим реакциям (2023) рекомендует при ксерозе, сопровождающемся зудом, использовать препараты с синтетическим танином и полидоканолом, обладающие противозудным, противовоспалительным и подсушивающим действием. Важно также применение эмолентов для восстановления кожного барьера и уменьшения раздражения. Эти рекомендации могут быть применимы и в случаях зуда, ассоциированного с ЛХ.

Локальное применение антигистаминных препаратов часто неэффективно при хроническом зуде, ассоциированном с ЛХ, ввиду преобладания негистаминергических механизмов в его развитии [18].

В случаях генерализованного или резистентного к местному лечению хронического зуда может потребоваться системная терапия. Системные антигистаминные препараты первого поколения, часто используемые на практике, как правило, неэффективны, как и при местном применении. Их минимальный противозудный эффект, вероятнее всего, обусловлен седативным действием на ЦНС. В целом, использование H1- и H2-антигистаминных препаратов не рекомендуется для лечения хронического зуда в данном контексте.

Комбинация мirtазапина (7,5-15 мг вечером) и габапентина (300-2400 мг/сут) продемонстрировала эффективность при зуде, ассоциированном с Т-клеточной лимфомой [19]. Также имеются данные об использовании буторфанол (3-4 мг/сут) и преднизолона (начальная доза 40

мг с последующим снижением) при рефрактерном зуде, связанном с лимфомами [17]. Отдельные сообщения свидетельствуют об успешном применении апрепитанта при тяжёлом зуде, предположительно, благодаря его способности блокировать вещество Р [18]. Экспериментальные данные подтверждают роль опиоидных рецепторов в развитии опухоль-индуцированного зуда, что обосновывает потенциальное использование антагонистов этих рецепторов, таких как налоксон [18].

В статье представлены два клинических случая зуда у пациентов с ЛХ, демонстрирующие разнообразие клинических проявлений и подчёркивающие необходимость всестороннего обследования пациентов с этим симптомом для своевременной диагностики и оптимизации лечения.

Клинический случай 1

Пациентка С., 26 лет. В ходе проведённого обследования 28.12.2024 впервые установлен диагноз: классическая ЛХ, вариант NS-2, с поражением всех групп лимфатических узлов, печени, селезёнки, позвоночника с распространением в позвоночный канал, IVB стадия. Прогностическая группа распространённые стадии. Международный прогностический индекс IPI-3. Диагноз был подтверждён данными морфологического и иммуногистохимического исследования биоптата лимфатического узла. Обследование проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Первичное обращение к гематологу в ноябре 2024 г. с жалобами на генерализованный зуд кожи, общую слабость, увеличение периферических лимфатических узлов, профузную ночную потливость, ежедневные подъёмы температуры тела до фебрильных цифр в течение последних трёх месяцев, снижение массы тела на 12 кг за последние полгода.

При осмотре состояние пациентки оценивалось как тяжёлое (3 балла по шкале ECOG). Температура тела составляла 38,1°C. Отмечалось наличие В-симптомов: лихорадка выше 38°C, ночные профузные поты, снижение массы тела более чем на 10% за последние 6 месяцев. Пальпаторно определялось увеличение всех групп периферических лимфатических узлов до 20 мм. Печень пальпировалась на 2 см, селезёнка – на 1 см ниже рёберной дуги.

Анамнез заболевания. Зуд кожи беспокоил пациентку с 2018 года. До верификации диагноза ЛХ, в связи с персистирующим зудом, пациентка

неоднократно консультировалась у дерматолога, инфекциониста и терапевта, психиатра. Были исключены системные, аутоиммунные, психические и инфекционные заболевания. Терапия антигистаминными препаратами и топическими противогрибковыми средствами, проводимая до установления диагноза, оказалась неэффективной. В течение последних шести месяцев отмечалось усиление зуда и присоединение симптомов интоксикации (лихорадка, ночная потливость, снижение массы тела).

После верификации диагноза ЛХ для оценки зуда использовались следующие шкалы: интенсивность зуда оценивалась по ВАШ, многомерная оценка зуда проводилась с помощью шкалы 5-D Itch Scale, влияние зуда на качество жизни оценивалось на основании опросника Itchy-QoL. Все измерения проводились дважды: до начала лечения и после двух курсов противоопухольевой терапии (что соответствует точке первичного стадирования ЛХ по клиническим рекомендациям).

До начала лечения интенсивность зуда по ВАШ составила 7 баллов (умеренный зуд). Оценка по 5-D Itch Scale выявила следующие характеристики: длительность зуда 6-12 часов в сутки, средняя интенсивность, стабильное течение в течение двух недель до начала лечения, влияние на сон, отдых, повседневную деятельность и работу/учёбу. Зуд локализовался преимущественно на животе, бёдрах и предплечьях. Согласно Itchy-QoL, в течение предшествующей недели зуд сопровождался эпизодической кровоточивостью и болью при расчёсывании, не зависел от температуры или времени года. Пациентка отмечала постоянное расчёсывание, эпизодические финансовые затраты на лечение, негативное влияние зуда на работу/учёбу и личные дела, трудности с концентрацией внимания, эмоциональные нарушения (злость, раздражительность, подавленное настроение), чувство неловкости, неуверенности и беспокойности мнением окружающих. Нарушений сна, жжения, покалывания и рубцевания кожи не наблюдалось.

Таким образом, у пациентки с исходным статусом ECOG 3 и IVB стадией зуд присутствовал наряду с В-симптомами (лихорадка выше 38°C, ночные профузные поты, снижение массы тела более чем на 10% за последние 6 месяцев). Также были установлены уже имеющиеся (признанные) факторы риска по критериям GHSG: поражение более трёх лимфатических областей и высокая СОЭ (70 мм/час). У пациентки с зудом опреде-

лялись сниженные уровни альбумина (33,5 г/л) и гемоглобина (87 г/л), а также IV стадия заболевания, являющиеся неблагоприятными прогностическими факторами по IPI. Другие факторы IPI (мужской пол, возраст ≥ 45 лет, лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9$ /л, лимфопения $< 8\%$ или $< 0,6 \times 10^9$ /л) у пациентки отсутствовали.

В дополнение к стандартной химиотерапии проводилась симптоматическая терапия зуда топическими средствами: эмоленом (на основе натуральных масел, керамидов, фитостеролов, мочевины, молочной кислоты и витамина E) и препаратом с полидоканолом и синтетическим танином. Терапия хорошо переносилась, побочных эффектов, потребовавших отмены или коррекции лечения, не наблюдалось.

После двух курсов полихимиотерапии достигнута полная ремиссия заболевания, подтверждённая полным метаболическим ответом по данным ПЭТ/КТ. На фоне лечения отмечена положительная динамика зуда. По ВАШ интенсивность зуда снизилась с 7 баллов (умеренный) до 0. По 5-D Itch Scale: зуд перестал влиять на сон, отдых, дела и работу/учёбу. Опросник Itchy-QoL: исчезли эпизоды кровоточивости и боли, прекратилось расчёсывание, зуд перестал оказывать влияние на работу/учёбу, дела, концентрацию внимания, а также эмоциональное состояние. Улучшилось состояние кожи: уменьшилась сухость, исчезло шелушение, повысились мягкость и эластичность. Пациентке планируется продолжить терапию согласно клиническим рекомендациям.

Клинический случай 2

Пациентка В., 55 лет. В ходе проведённого обследования 16.04.2025 впервые установлен диагноз: классическая ЛХ, вариант нодулярный склероз 1 типа (ЗЛХ – злокачественная лимфома Ходжкина; NS-1), с поражением над- и подключичных лимфатических узлов, правых подмышечных, внутригрудных лимфатических узлов, грудных позвонков, печени и костного мозга, IVB стадия. Прогностическая группа – распространённые стадии. МПИ-36. Верификация и обследование также проведены согласно нормативным документам.

Первичное обращение пациентки к маммологу в марте 2025 года с направительным диагнозом «рак молочной железы» с жалобами на выраженную общую слабость, увеличение подмышечных лимфатических узлов справа, отёк правой молочной железы, кожный зуд, повышение температуры тела до фебрильных

значений и профузную ночную потливость. При осмотре состояние пациентки оценивалось как тяжёлое (3 балла по шкале ECOG). Температура тела составляла $38,1^\circ\text{C}$. Наблюдались В-симптомы: лихорадка выше 38°C и ночные профузные поты. Снижение массы тела более чем на 10% за последние 6 месяцев не отмечалось. В правой подмышечной области пальпировались увеличенные лимфатические узлы до 3 см, кожа над ними не изменена. Увеличены надключичные и подключичные лимфатические узлы справа размером до 15-20 мм. Отёчно-инфильтративные изменения, утолщение кожи правой молочной железы. Печень выступала на 1 см из-под рёберной дуги. Селезёнка не пальпировалась.

Из анамнеза известно, что перечисленные симптомы беспокоили пациентку в течение 12 месяцев. Оценка зуда проводилась аналогично первому клиническому случаю с использованием ВАШ, 5-D Itch Scale и Itchy-QoL в те же временные точки. Оценка интенсивности до лечения зуда по ВАШ составила 9 баллов, что соответствует тяжёлому зуду. Многомерная оценка зуда с помощью 5-D Itch Scale выявила следующие характеристики: присутствовал постоянно в течение последних двух недель и оценивался как умеренный, без изменений интенсивности за последние два месяца. Зуд оказывал значительное влияние на жизнедеятельность пациентки, нарушая сон, отдых, социальную жизнь и профессиональную деятельность (пациентка работала поваром и была вынуждена уволиться из-за зуда). Локализация зуда была преимущественно в верхней половине туловища, в проекции увеличенных подмышечных лимфатических узлов, отёчной правой молочной железы, на животе и шее. Контакт одежды с этими участками усиливал неприятные ощущения. Нижняя половина туловища не была затронута. Влияние зуда на качество жизни оценивалось с помощью опросника ItchyQoL. Как и в предыдущем клиническом случае, пациентка отмечала кровоточивость при расчёсывании (с наличием расчёсов на всей поверхности молочной железы и в подмышечной области) и болевые ощущения. Постоянный зуд приводил к трудностям с концентрацией внимания и эмоциональным нарушениям, таким как злость, раздражительность и подавленное настроение. Отличительной особенностью данного случая было усиление зуда от контакта с тёплой водой комнатной температуры. Потеря работы из-за зуда привела к финансовым трудностям и не-

возможности выполнять прежние физические нагрузки. Кроме того, пациентка испытывала чувство неловкости, неуверенности и беспокойство о мнении окружающих.

Инфекционная этиология зуда была исключена после консультации инфекциониста и проведения исследования крови на гельминты. Также в рамках дифференциальной диагностики проводилась консультация дерматолога. Кожный зуд был интерпретирован как паранеопластический симптом. Назначен преднизолон перорально в суточной дозе 15 мг.

Таким образом, у пациентки с вышеописанной клинической картиной, включая зуд, была диагностирована IVB стадия заболевания. Статус по шкале ECOG соответствовал 3 баллам. Отмечалось наличие В-симптомов (повышение температуры тела до фебрильных значений в течение последних трёх недель, профузные ночные поты). По критериям GHSG выявлены следующие факторы риска: поражение более трёх лимфатических зон и высокая СОЭ (67 мм/ч). Критерий наличия массивных лимфатических узлов в средостении (максимальный диаметр более 1/3 максимального диаметра грудной клетки на рентгенограмме или более 10 см) отсутствовал. По Международному прогностическому индексу (PI) у пациентки присутствовали все неблагоприятные факторы, кроме мужского пола: низкий уровень альбумина (32,4 г/л), анемия (Hb 94 г/л), возраст 55 лет, IV стадия, лейкоцитоз ($18,4 \times 10^9/\text{л}$) и лимфопения (7%).

Аналогично первому случаю, пациент получал, помимо стандартной химиотерапии, местное лечение зуда эмоментом (на основе натуральных масел, церамидов, фитостеролов, мочевины, молочной кислоты и витамина Е) и препаратом с полидоканолом и синтетическим танином. Побочных эффектов на фоне проводимой терапии не наблюдалось.

После двух курсов ПХТ зуд полностью купировался, ВАШ зуда 0 баллов. Применение 5-D шкалы зуда не потребовалось в связи с полной регрессией симптома. Отмечалось значительное улучшение качества жизни пациентки на фоне купирования зуда: исчезли болевые ощущения и расчёсы в области ранее зудящих участков кожи, восстановился нормальный кожный покров, исчезла реакция кожи на воздействие горячей воды. Наблюдалась также положительная динамика психоэмоционального состояния пациентки. Достигнуто улучшение состояния кожи: сухость и шелушение регрессировали, кожа

стала мягкой и эластичной. Полный метаболический ответ на этапе рестадирования (ПЭТ/КТ от 06.06.2025) позволил продолжить плановую программную полихимиотерапию.

Обсуждение

Представленные клинические случаи демонстрируют важность рассмотрения зуда как раннего симптома ЛХ. У обеих пациенток зуд, сочетавшийся с В-симптомами, был ведущим клиническим проявлением и предшествовал постановке диагноза. Отсутствие других выявленных причин зуда после консультаций врачей узких специальностей позволило заподозрить онкогематологическое заболевание и стало основанием для направления пациенток в онкологический диспансер. Дифференциальную диагностику затрудняли как возраст пациенток (55 лет во втором клиническом случае – снижает вероятность), так и атипичная картина с экстранодальными поражениями (печень, селезёнка, позвоночник с распространением в позвоночный канал у первой пациентки; печень, грудные позвонки у второй). Генерализованный зуд у первой пациентки, в отличие от локального зуда верхней половины туловища у второй, более характерен для системного заболевания, что также имело дифференциально-диагностическое значение.

Неэффективность терапии антигистаминными препаратами согласуется с современными представлениями о патогенезе зуда при ЛХ, где преобладают негистаминергические механизмы. Применение глюкокортикостероидов у второй пациентки могло замаскировать клиническую картину и затруднить диагностику. Их назначение до установления диагноза системного заболевания не рекомендуется.

Заключение

Представленные клинические случаи демонстрируют важность оценки зуда как потенциального раннего проявления ЛХ. Это особенно актуально при наличии В-симптомов и отсутствии других очевидных причин для его развития. Врачам различных специальностей (дерматологам, инфекционистам, терапевтам и др.) следует проявлять высокую настороженность в отношении пациентов с хроническим зудом неустановленной этиологии. Ранняя диагностика ЛХ является определяющим фактором успешного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024, 276 с.
2. Huang Z., Pang K.S., Lok V., et al. Заболеваемость, смертность, факторы риска и тенденции развития лимфомы Ходжкина: анализ глобальных данных. *J Hematol Oncol.* 2022;15:57. doi.org/10.1186/s13045-022-01259-4
3. Демина Е.А. Общие принципы диагностики лимфом. В кн.: Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018, с. 9–27.
4. Wang F., Kim B.S. Itch: A Paradigm of Neuroimmune Crosstalk. *Immunity.* 2020;52(5):753-766. doi:10.1016/j.immuni.2020.04.008.
5. Миченко А.В., Львов А.Н., Круглова Л.С., и др. Зуд у пациентов онкологического профиля как полиэтиологический симптом. *Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022;(8):20-26. doi:10.26442/20751753.2022.8.201810.
6. Polat M., Oztas P., Ilhan M.N., et al. Generalized pruritus: a prospective study on etiology. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(1):39-44. doi:10.2165/00128071-200809010-00004.
7. Weisshaar E., Szepietowski J.C., Dalgard F.J., et al. European S2k Guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(5):469-506. doi:10.2340/00015555-3164.
8. Рукавицын А.О., Ламоткин И.А., Рукавицын О.А., и др. Неспецифические поражения кожи при злокачественных лимфомах. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;4:76-80. doi:10.34215/1609-1175-2020-4-76-80.
9. Rubenstein M., Duvic M. Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol.* 2006;45(3):251-256. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02675.x.
10. Ferretti E., Hohauser S., Di Napoli A., et al. Interleukin-31 and thymic stromal lymphopoietin expression in plasma and lymph nodes of Hodgkin lymphoma patients. *Oncotarget.* 2017;8(49):85263-85275. doi:10.18632/oncotarget.19665.
11. Wen X., Yu H., Zhang L., et al. Correlation and clinical significance of serum cytokine expression levels and skin pruritus in patients with Hodgkin lymphoma and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Int Immunopharmacol.* 2024;131:111777. doi:10.1016/j.intimp.2024.111777.
12. Yosipovitch G. Chronic pruritus: a paraneoplastic sign. *Dermatol Ther.* 2010;23(6):590-596. doi:10.1111/j.1529-8019.2010.01366.x.
13. Hiranmanek N. Itch: a symptom of occult disease. *Australian family physician.* 2004;33(7):495-499.
14. Gobbi P.G., Attardo-Parrinello G., Lattancio G., et al. Severe pruritus should be a B symptom in Hodgkin's disease. *Cancer.* 1983;51(10):1934-6. doi:10.1002/1097-0142(19830515)51:10.
15. Cevikbas F., Wang X., Akiyama T., et al. IL-31 receptor-expressing sensory neurons mediate T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):448-60. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.048.
16. Feld M., Garcia R., Buddenkotte J., et al. The itch-associated, TH2-derived cytokine IL-31 promotes sensory nerve growth. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):500-8.e24. doi:10.1016/j.jaci.2016.02.020.
17. Yosipovitch G., Rosen J.D., Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2018;142(5):1375-1390. doi:10.1016/j.jaci.2018.09.005
18. Chen O., He Q., Han Q., et al. Mechanisms and treatment of neuropathic itch in a lymphoma mouse model. *J Clin Invest.* 2023;133(4):e160807. doi:10.1172/JCI160807.
19. Demierre M.F., Taverna J. Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(3):543-4. doi:10.1016/j.jaad.2006.04.025.

Сведения об авторах

Орлова Екатерина Александровна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. E-mail: lisaori@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3902-2018.

Попова Анна Ивановна – аспирант кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России. E-mail: annapopova3107@gmail.com. ORCID: 0009-0006-4847-1735.

Моисеева Инесса Яковлевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: moiseeva_pharm@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1168-2871.

Безрукова Елена Викторовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: Elenabez68@yandex.ru. ORCID: 0009-0007-6051-3966.

Поступила 29.10.2025.