

# Особенности этиологии и патогенеза кожного зуда у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом. Обзор литературы.

Литвинов А. С.<sup>1,2</sup>

Гасанов М. З.<sup>3</sup>

Кухтина А. А.<sup>4</sup>

1 – ООО «Балтийская Медицинская Компания», г. Владикавказ, Россия

2 – Партнерство с ограниченной ответственностью «Metaco LLP», Лондон, Великобритания

3 – ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней №1

4 – ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

**Автор для корреспонденции:** Литвинов Александр Сергеевич; **e-mail:** dirge@yandex.ru

**Финансирование:** Исследование не имело спонсорской поддержки

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## Аннотация

Кожный зуд, ассоциированный с хронической болезнью почек, также известный как уремический зуд, является распространенным и недооцененным клиническим состоянием, которое встречается более чем у 60% пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. Умеренный и сильный зуд развивается у 20-40% пациентов. Он нередко приводит к снижению качества жизни, нарушению сна, депрессии, повышению риска инфицирования и смерти. Патогенез кожного зуда остается неясным. Считается, что это многофакторный процесс, в котором важную роль играют метаболические нарушения, иммунные дисрегуляции, гормональный дисбаланс, системное воспаление, а также повышение уровней паратгормона, гистамина, солей кальция и магния. Однако, единых подходов к терапии уремического зуда в настоящее время нет, а лечение off-label обладает недостаточной эффективностью и ассоциировано с побочными эффектами, что требует необходимости дальнейшего поиска новых фармацевтических возможностей.

**Ключевые слова:** зуд, уремия, гемодиализ, этиология и патогенез кожного зуда, Т-хелперы, агонисты  $\mu$ -рецепторов, вещество P, нейромедиаторы, цитокины, нейротрансмиттеры, хроническая болезнь почек, капсаицин, гистамин, брадикинин, пруритцепторы, пруритогены

**doi:** 10.29234/2308-9113-2020-8-4-25-40

**Для цитирования:** Литвинов А. С., Гасанов М. З., Кухтина А. А. Особенности этиологии и патогенеза кожного зуда у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом. Обзор литературы. *Медицина* 2020; 8(4): 25-40.

## Актуальность

Кожный зуд (КЗ) является распространенным симптомом, встречающимся у пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП). Он считается одним из наиболее неприятных и раздражающих симптомов, оказывающих выраженное негативное влияние

на самочувствие пациента и на качество его жизни. В крупном многоцентровом обсервационном исследовании DOPPS, проводимом в 12 разных странах, включая Австралию, Бельгию, Канаду, Францию, Германию, Италию, Японию, Новую Зеландию, Испанию, Швецию, Великобританию и США было обнаружено, что в период с 2002 по 2003 гг. 41,7% пациентов сообщали о наличии у них умеренного или непереносимого КЗ. В других работах также продемонстрирована высокая частота встречаемости этого клинического состояния, достигающая отметки 44,9% [10,52,50].

КЗ не является прямой причиной смерти, но его появление и прогрессирование ассоциируется с увеличением общей смертности от любых причин у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [19]. КЗ является результатом активации кожных нервных окончаний такими раздражителями, как воспалительные медиаторы, нейротрансмиттеры и нейропептиды, которые, в свою очередь, вызывают передачу сигнала через спинной мозг и таламус в кору головного мозга. У пациентов с ТПН нарушения электролитного обмена, снижение элиминации мочевины и уремических токсинов, избыточное накопление лактата увеличивают частоту возникновения и интенсивность проявлений КЗ [36,47]. По данным Minato S. и соавт. до 70% пациентов с ТПН, страдающих от КЗ, отмечают его появление на спине; 67% – на нижних конечностях; 59% – на груди и животе; 28% – на верхних конечностях и 22% – на голове и шее. Кроме того, пациенты с ТПН жаловались на появление зуда чаще ночью, чем днем:  $4,5 \pm 3,3$  против  $3,5 \pm 2,7$ , ( $p < 0,01$  по шкале VAS, балл) [33,32,1,35,15]. Возникновение КЗ в плече и предплечье часто регистрируется во время проведения процедуры гемодиализа (ГД) [23,26].

## Кожный зуд как неблагоприятный предиктор ухудшения прогноза пациентов с ТПН

КЗ, сухость, снижение тургора и эластичности кожных покровов являются распространенными и тревожными симптомами у пациентов с ТПН [9]. Распространенность КЗ у пациентов с ХБП и ТПН варьирует от 18 до 70% в зависимости от стадии ХБП [23,53]. КЗ входит в перечень главных критериев, определяющих качество жизни на додиализных стадиях ХБП, а также при ТПН [28].

Таблица 1. Частота встречаемости типичных осложнений при ТПН

Симптом	Распространенность, %
Уремический зуд	40,6
Нарушение сна	60,1
Синдром беспокойных ног	10-20
Анорексия	56
Тошнота	46
Боль	58
Депрессия	21-23

КЗ у пациентов с ТПН приводит к развитию бессонницы и хронической усталости, снижению социальной адаптации, вплоть до добровольной самоизоляции пациента, приступам гнева и повышению тревожности [22]. КЗ у пациентов с ТПН способствует развитию клинической депрессии и повышает склонность к суициду [39,48]. Кроме того, Shavit L. и соавт. установили, что чрезмерное расчесывание при КЗ приводит к эксфолиации кожных покровов, способствует развитию гнойничковых заболеваний кожи и серьезных инфекционных осложнений [48].

В некоторых публикациях сообщается, что зуд гораздо реже встречается у реципиентов трансплантированной почки и у пациентов с рецидивирующими и прогрессирующими заболеваниями почек, еще не достигших ТПН [30]. В другом сравнительном исследовании, касающемся изучения этого вопроса среди детей (n=199), получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) в Германии, было установлено, что КЗ у них встречался в 2 раза реже и был менее выражен по сравнению со взрослыми пациентами [38]. Еще меньшую распространенность КЗ у детей, получающих ЗПТ, продемонстрировали более поздние исследования [55,46].

## Этиологическая и патогенетическая теория уремического зуда

Перцепция зуда осуществляется посредством активации небольших немиелинизированных кожных нервных окончаний, относящихся к ипси-латеральному дорзальному корневому ганглию спинного мозга. Аfferентный сигнал передается от синапса к контралатеральному спиноталамическому тракту, затем таламусу и проводится в нейроны, расположенные в сенсорной коре головного мозга [49]. Рецепторами зуда являются терминальные разветвленные аfferентные немиелинизированные С-волокна, находящиеся в нижних слоях эпидермиса. Сенсорные нервные С-волокна снабжены большим количеством различных рецепторов. Вместе с тем, активация специфических для КЗ нейронов «классическими» пруритогенами, такими, как рецептор гистамина H1 и рецепторы, активированные протеиназой 2 и 4 типа, могут вызывать различные типы зуда. Нейропептиды, воздействуя на макрофаги, Т-клетки, дендритные клетки и эозинофилы, также вызывают появление КЗ. В качестве первичных и вторичных пруритогенов могут также выступать некоторые медиаторы, появляющиеся в результате дегрануляции тучных клеток: гистамин, триптаза, эндотелин, ацетилхолин, простагландины, цитокины и др. Среди пруритогенов особая роль отводится нейропептиду – веществу Р. В работе Keith-Reddy S.R. и соавт. отмечается, что интрадермальная инъекция вещества Р вызывает симптомы нейрогенного воспаления – эритему, отек и интенсивный зуд [21]. Другие нейропептиды, включая вещество Р, белок, связанный с геном кальцитонина (CGRP), фактор роста нервов бета ( $\beta$ -NGF), вазоактивный интестинальный пептид (VIP) и брадикинин могут потенцировать процесс дегрануляции тучных клеток и высвобождение гистамина. На животной модели атопического дерматита

усиление КЗ появилось после введения агониста вещества Р, а введение антагониста привело к уменьшению выраженности зуда [18]. Было обнаружено, что вещество Р стимулирует  $\mu$ -опиоидные рецепторы периферических нервов и центральной нервной системы (ЦНС). Изменение баланса между  $\mu$ -опиоидной и  $\kappa$ -опиоидной стимуляцией приводит к развитию КЗ. Исследование Wikstrom и соавт. подтвердило участие  $\mu$ -опиоидных рецепторов в развитии уремического зуда (УЗ) [37,54].

Увеличение количества агонистов  $\mu$ -рецепторов вызывает зуд, а увеличение количества агонистов  $\kappa$ -рецепторов уменьшает выраженность КЗ [5]. В работе Steven Fishbane и соавт. представлены результаты 3-й фазы двойного слепого плацебо-контролируемого исследования агониста  $\kappa$ -опиоидных рецепторов дифеликефалина в лечении КЖ у пациентов с ХБП в течение 12 недель. Препарат снижал интенсивность зуда минимум на 3 пункта по шкале WI-NRS [57]. Эффективность препаратов других групп, изученных в отношении коррекции КЖ у пациентов с ТПН представлены в таблице 2 [57].

**Таблица 2. Результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований в области лечения зуда, ассоциированного с ХБП**

Авторы *	Интервенция/препарат	N пациентов	Длительность терапии	Результат
Gunal et al.	Gabapentin 300 mg p.o. 3 p/нед	25	4 Нед	Значительный эффект
Razeghi et al.	Gabapentin 100 mg p.o. 3 p/нед	34	4 Нед	Значительный эффект
Wikström et al.	Nalfurafine 5 $\mu$ g i.v. 3 p/нед	144	2-4 Нед	Выраженный эффект
Kumagai et al.	Nalfurafine 2.5 vs. 5 $\mu$ g p.o. Ежед.	337	2 Нед	Выраженный эффект
Peer et al.	Naltrexone 50 mg p.o. Ежед.	15	7 Дней	Значительный эффект
Pauli Magnus et al.	Naltrexone 50 mg p.o. Ежед.	23	28 Дней	Нет эффекта (по сравнению с плацебо)
Silva et al.	Thalidomide 100 mg p.o. Ежед.	29	7 Дней	Незначительный эффект
Duo	Electro-acupuncture 3 p/нед	6	2 Нед	Выраженный эффект
Che-Yi et al.	Acupuncture 3 p/нед	40	1 Мес	Выраженный эффект
Ko et al.	Фототерапия (узкополосный УФ-В)	21	6 Нед	Без значимого эффекта
Duque et al.	Tacrolimus 0.01%-мазь 2 p/д	22	4 Нед	Без значимого эффекта
Chen et al.	2.2% мазь с $\gamma$ -линоленовой к-той – 3 p/д	17	2 Нед	Выраженный эффект

\* [sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815301964](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815301964)

Гипотеза о роли иммунной системы связывает увеличение соотношения Т-хелперов 1 типа (Th1) и Т-хелперов 2 типа (Th2) с патогенезом УЗ. Считается, что Th1 вызывают зуд, вследствие повышения уровня противовоспалительных цитокинов путем активации тучных клеток и В-лимфоцитов. Уменьшение числа Th2 сопровождается снижением уровня противовоспалительных цитокинов и приводит к появлению КЗ [39,24]. Так, в нескольких экспериментальных работах чрезмерная экспрессия Th2-индуцированного интерлейкина-31 у мышей приводила к развитию КЗ и воспаления при atopическом дерматите и псориазе [13,14].

G-белок-связанные рецепторы включают в себя мускариновые холинорецепторы, адренорецепторы норадреналина и адреналина, рецепторы дофамина, гистамина, серотонина, глутамата,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, простагландинов, лейкотриенов и многих других медиаторов и гормонов. Одним из свойств G-белков является активация калий-зависимых каналов в клетке, что приводит к ускорению передачи нервного импульса в опиоид-зависимых рецепторах на уровне спинного и головного мозга. Данный механизм вносит значительный вклад в формирование хронического КЗ, в том числе уремического генеза [4]. Избыточная стимуляция опиоидных рецепторов приводит к активации внеклеточных сигнально-регулируемых киназ, которые играют активную роль в повышении возбудимости спинномозговых нейронов в ответ на такие пруритогены, как динитрофторбензол [7]. Восприятие и распространение зуда в ЦНС зависит также от активности гастрин-высвобождающих пептидов (ГВП), опиоидных рецепторов, нейропептидов и нейротрансмиттеров. Сообщается, что ГВП и его рецепторы участвуют в центральном восприятии зуда [34]. Изоформа MOR1D  $\mu$ -опиоидного рецептора гетеродимеризуется с ГВП-рецептором в спинном мозге и передает сигналы зуда в ЦНС [27]. Недавнее исследование показало, что мыши с центральным дефицитом натрийуретического полипептида демонстрируют нарушенный ответ на пруритогены, сопровождающийся возникновением и усилением КЗ на уровне заднего спинного ганглия [43]. Тем не менее, роль ГВП-рецепторов, натрийуретического пептида и их взаимодействия с ЦНС до конца не выяснены и представляют научный интерес [17]. У мышей, при отсутствии вставочных нейронов Bhlhb5+ в дорсальном роге спинного мозга, наблюдалась повышенная встречаемость КЗ и поражений кожи по сравнению с группой контроля [20]. Mettang T. и соавт. выявили группу пруритивных нейронов, характеризующихся связанными с G-белковыми рецепторами A3 (MrgprA3), которые активируются не гистамином, а хлорохином [31]. Идентификация пруритивной популяции соматосенсорных нейронов, экспрессирующих MrgprA3 в ганглиях дорсального корня, позволила обнаружить множественные синапсы между ними и нейронами, экспрессирующими ГВП-рецепторы. Радиочастотная абляция этих нейронов уменьшала вызванные пруритогенами проявления КЗ. Активация транзитного рецепторного потенциала в этих нейронах приводила к высвобождению лиганда к-опиоидного рецептора динорфина и облегчала проявления КЗ [25].

Вопросу изучения УЗ в литературе уделяется меньше внимания, чем проблеме КЗ при патологиях, не связанных со снижением фильтрационной способности почек. Очевидно,

что КЗ при ТПН отличается уникальной этиологией и патогенезом. Патологические изменения гомеостаза, замедление элиминации уремических токсинов, а также различные виды ЗПТ у пациентов с ТПН потенцируют развитие нарушений фосфорно-кальциевого обмена, гиперпаратиреоза и нарушений метаболизма витамина D3, системного воспаления, активации В-клеточного звена иммунной системы и изменений баланса Th1/Th2, гиперпродукции цитокинов и медиаторов воспаления, специфических изменений кожи, нарушений работы опиатных рецепторов, накопления металлов, в частности свинца, алюминия, меди и др. [6,12,40,2]. В связи с чем расширение знаний в этой области и уточнение особенностей этиологии и патогенеза КЗ позволит персонифицировать тактику фармакологической коррекции этого клинического состояния в обсуждаемой группе больных, улучшить качество жизни пациентов и прогноз заболевания.

## Зуд и методы заместительной почечной терапии

Распространенность УЗ – переменный показатель и его уровень варьирует в том числе, в зависимости от вида ЗПТ. Так, распространенность УЗ у пациентов, получающих перитонеальный диализ (ПД) достигает 10-70%, а у пациентов на ГД 20-90% [2]. Сравнительные исследования, оценивающие распространенность, интенсивность и осложнения УЗ у пациентов, получающих ПД- или ГД-терапию немногочисленны и данные, представленные в них, носят противоречивый характер [29]. В частности, этот показатель был выше у пациентов с УЗ, получающих ПД, чем при ГД-терапии (62,6% против 48,3%) [58]. Однако в работе Tessari G. и соавт., в которой выборка пациентов, получающих ГД, составила 139 больных, а получающих ПД – 30, не было обнаружено достоверных различий в распространенности КЖ (среднее значение 52,1%) вне зависимости от метода ЗПТ [59].

У пациентов, получающих ПД, выраженность системного воспаления, опосредованного повышенной продукцией интерлейкина-6 и С-реактивного белка (СРБ), оказалась ниже, чем у пациентов, получающих ГД-терапию [42]. У пациентов, получающих ГД-терапию, сообщалось о более высокой частоте выявления КЗ, и преобладании ночного зуда [41]. Особенности КЖ и частота его появления у пациентов, получающих разные виды ЗПТ, отражена в таблице 3.

Таблица 3. Кожный зуд у пациентов, получающих разные виды ЗПТ

Параметр	ПД	ГД
Интенсивность зуда, балл		
	4,29±2,16	4,9±2,47
Частота возникновения, %		
Никогда	58,85	58,62
Иногда	36,54	32,76

Каждый день	9,62	8,62
Время зуда, %		
День	59,09	25
Ночь	40,91	41,67
Перед сеансом ГД	0	2,08
После сеанса ГД	0	31,25
Проблемы с кожей, %		
	46,15	33,91
Проблемы со сном, %		
	28,3	44,3

Тем не менее, многие исследователи сходятся во мнении, что остаточная функция почек у пациентов с ТПН ассоциируется с менее выраженной интенсивностью КЗ и более низкой частотой его выявления при любом виде ЗПТ. Это может быть связано с лучшим контролем фосфорно-кальциевого обмена, в том числе обмена витамина D3 и уровня паратиреоидного гормона, более высокой продукцией эритропоэтина, лучшей элиминацией уремических токсинов, в том числе  $\beta$ 2-микроглобулина, миоглобина и др. [8].

Вместе с тем, отсутствие единых критериев оценки тяжести проявлений УЗ, разнообразие этиологических факторов и сложность патогенеза, наряду с отсутствием специфических диагностических маркеров представляют трудности для дифференциальной диагностики УЗ и КЗ. Кроме того, КЗ нередко является проявлением полинейропатии и/или энцефалопатии, в том числе и у пациентов с ХБП и ТПН. Возникающие противоречия, отраженные в исследовательских работах, значительно усложняют диагностический поиск и негативно влияют на результаты лечения. Так, например, имеются данные о том, что длительность ЗПТ и интенсивность зуда положительно коррелируют между собой [11], отрицательно коррелируют [3] или вообще не коррелируют [9]. Вместе с тем, есть работы, посвященные поиску перспективных биомаркеров ассоциированных с вероятностью развития УЗ [41] (табл. 4).

**Таблица 4. Биомаркеры, потенциально ассоциированные с развитием уремического зуда**

№ п/п	Аддукт	Метаболит	Формула
1	M+NH <sub>4</sub>	3-оксохолевая кислота	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>5</sub>
2	M+H	Фенилуксусная кислота	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>
3	M+NH <sub>4</sub>	Холевая кислота	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>5</sub>
4	M+Na	L-Агаритин	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
5	M+Na	Лизофосфолипид (20:3(8Z,11Z,14Z))	C <sub>28</sub> H <sub>52</sub> NO <sub>7</sub> P
6	M+H	L-гомоцистеин	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
6	M-H	L-гомоцистеин	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
7	M+NH <sub>4</sub>	N1-ацетилспермидин	C <sub>9</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O

8	M+N	Гипотаурин	$C_2H_7NO_2S$
9	M+N	Пироглутаминовая кислота	$C_5H_7NO_3$
10	M+Na	Лизофосфатидилэтаноламин (20:3(5Z,8Z,11Z)/0:0)	$C_{25}H_{46}NO_7P$
11	M+Na	Стеароилкарнитин	$C_{25}H_{49}NO_4$
12	M+N	Лизофосфолипид (15:0)	$C_{23}H_{48}NO_7P$
13	M+Na	3-гидроксимаянная кислота	$C_4H_8O_3$
14	M+Na	4-аминогиппуровая кислота	$C_9H_{10}N_2O_3$
15	M+Na	Лизофосфолипид (20:2(11Z,14Z))	$C_{28}H_{54}NO_7P$
16	M+N	Кинуреновая кислота	$C_{10}H_7NO_3$
17	M+Fa-H	Лизофосфолипид (16:0)	$C_{24}H_{50}NO_7P$
18	M+Fa-H	Андростендион	$C_{19}H_{26}O_2$
19	M+Fa-H	Глюкуронид 6-дигидротестостерона	$C_{25}H_{34}O_8$
20	M-H	Глюкуронид p-крезол	$C_{13}H_{16}O_7$
21	M+Fa-H	Лизофосфатидилэтаноламин (18:1(9Z)/0:0)	$C_{23}H_{46}NO_7P$
22	M+Fa-H	Лизофосфолипид (20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z))	$C_{28}H_{48}NO_7P$

Необходимо подчеркнуть, что 9 из 22 метаболитов: лизофосфатидилэтаноламин (20:3(5Z,8Z,11Z)/0:0), лизофосфолипид (20:2(11Z,14Z)), лизофосфолипид (16:0), глюкуронид p-крезола, фенилуксусная кислота, гипотаурин, 4-аминогиппуровая кислота, кинуреновая кислота и андростендион обладают чувствительностью 85,1% и специфичностью 83,0% в отношении подтверждения УЗ у ГД-пациентов. В ряде исследований продемонстрировано, что лизофосфолипиды участвуют в развитии окислительного стресса и опосредованно вызывают нефротоксичность. Также лизофосфолипиды индуцируют провоспалительную активность моноцитов/макрофагов, что приводит к увеличению продукции интерлейкина-1 $\beta$ , появлению активных форм кислорода и стимулированию миграции клеток. В некоторых работах подчеркивается, что лизофосфолипиды могут выступать в роли хемоаттрактантов для Т-лимфоцитов и моноцитов, которые участвуют в воспалительных процессах в коже. Кроме того, концентрация вещества P в сыворотке крови связана с увеличением концентрации лизофосфолипидов. Нарушенный метаболизм лизофосфолипидов является важным звеном патогенеза УЗ посредством индукции воспаления и увеличения концентрации вещества P [16,44,45].

## Заключение

Изучение этиологии и патогенеза КЗ, в частности у пациентов с ТПН, представляет собой сложную актуальную проблему клинической медицины и является перспективным научным направлением. Ассоциация УЗ с выживаемостью больных и летальностью связана с глубокими нарушениями метаболизма, индукцией воспалительного ответа, развитием и прогрессированием уремической полинейропатии, нарушениями гормонального фона и сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ТПН. Вместе с

тем, увеличение продолжительности жизни пациентов с ТПН, приводит к росту встречаемости КЗ.

Оценка биосовместимости аппаратных методов лечения ТПН, расширение знаний о роли системного воспаления и специфических метаболических нарушениях у пациентов с уреимией позволили выяснить многие ранее неизвестные аспекты развития КЗ. Вместе с тем, существующие методы лечения ТПН до конца не решают проблему проявления КЗ. Системный воспалительный ответ, продукция цитокинов и нейротрансмиттеров, нарушения анатомо-функционального строения кожи, самостоятельное и опосредованное влияние ЗПТ, использование гепарина и гормональных препаратов, нарушение обмена лизофосфолипидов, а также вклад нейрофизиологических механизмов в развитие и прогрессирование зуда предполагают участие команды специалистов различного профиля в диагностике и лечении этого клинического состояния.

В настоящее время продолжают исследования по поиску эффективного и безопасного лекарственного средства для фармакологической коррекции КЗ, в частности у пациентов, получающих лечение ГД. Перспективными мишенями для новых препаратов считаются эозинофилы (контроль дегрануляции и высвобождения нейротрофинов и нейропептидов), Мас-связанный рецептор, спаренный с G белком (Mrgpr-рецепторы), которые экспрессируются на поверхности чувствительных нейронов и в тучных клетках кожи и ответственны за развитие зуда, рецепторы, активируемые протеазами (PAR2 и PAR4), гистаминовые рецепторы 4 типа (H4),  $\mu$ -опиоидные рецепторы и многие другие.

Внедрение новых технологий ЗПТ, применение препаратов эритропоэтина и препаратов, оказывающих влияние на костный метаболизм и проявления гиперпаратиреоза, раннее начало ЗПТ и сохранение остаточной функции почек позволяют снизить распространенность и интенсивность КЗ. Однако, интенсивная ГД-терапия и ее модификации, повышение скорости элиминации токсинов, увеличение времени процедур и повышение кратности их проведения приводят к неоднозначным результатам и не всегда являются спасительными для пациента в отношении обсуждаемой проблемы.

## Литература

1. Akhyani M., Ganji M.R., Samadi N., Khamesan B., Daneshpazhooh M. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatol.* 2005; 5(1): 1. doi: 10.1186/1471-5945-5-7.
2. Aramwit P., Supasyndh O. Uremic pruritus; its prevalence, pathophysiology and management. In: Suzuki H, editor. *Updates in hemodialysis.* 2015; London: InTechOpen.
3. Aucella F., Gesuete A., Vigilante M., Prencipe M. Adsorption dialysis: From physical principles to clinical applications. *Blood Purification* 2013; 35(2): 42-47.
4. Bautista D.M., Wilson S.R., Hoon M.A. Why we scratch an itch: The molecules, cells and circuits of itch. *Nat. Neurosci.* 2014; (17): 175-182. doi: 10.1038/nn.3619.

5. Berger T.G., Steinhoff M. Pruritus and renal failure. *Semin Cutan Med Surg.* 2011; (30): 99-100. doi:10.1016/j.sder.2011.04.005
6. Chen H.Y., Chiu Y.L., Hsu S.P. Elevated C-reactive protein level in hemodialysis patients with moderate/severe uremic pruritus: a potential mediator of high overall mortality. *QJM* 2010; (103): 837-846.
7. Chen Y., Jiang S., Liu Y., Xiong J., Liang J., Ji W. Role of ERK1/2 activation on itch sensation induced by bradykinin B1 activation in inflamed skin. *Exp. Med.* 2016; (12): 627-632. doi:10.3892/etm.2016.3426
8. Chiu Y.L., Chen H.Y., Chuang Y.F. Association of uraemic pruritus with inflammation and hepatitis infection in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; (23): 3685-3689.
9. Combs S.A., Teixeira J.P., Germain M.J. Pruritus in Kidney Disease. *Semin. Nephrol.* 2015; (35): 383-391.
10. De Welter E.Q., Frainer R.H., Maldotti A., Losekann A., Weber M.B. Evaluating the association between alterations in mineral metabolism and pruritus in hemodialysis patients. *An. Bras. Dermatol.* 2011; (86): 31-66.
11. Dyachenko P., Shustak A., Rozenman D. Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45(6): 664-667.
12. Fallahzadeh M.K., Roozbeh J., Geramizadeh B., Namazi M.R. Interleukin-2 serum levels are elevated in patients with uremic pruritus: a novel finding with practical implications. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26(10): 3338-3344.
13. Furue M., Yamamura K., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy* 2018; (73): 29-36. doi:10.1111/all.13239
14. Gibbs B.F., Patsinakidis N., Raap U. Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Front. Immunol.* 2019; (10): doi: 10.3389/fimmu.2019.01383
15. Göksütün D. The relationship between uremic pruritus and 25-hydroxy vitamin D in hemodialysis patients. 2014; Department of Internal Medicine. Başkent University: Ankara: Master Thesis.
16. Gonçalves I., Edsfieldt A., Ko N.Y. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2012; 32(6): 1505-1512.
17. Han L., Dong X. Itch mechanisms and circuits. *Annu. Rev. Biophys.* 2014; (43): 331-355
18. Hon K.L., Lam M.C., Wong K.Y. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopic dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. *Br. J. Dermatol.* 2007; (157): 922-925.
19. Ibrahim M.K., Elshahid A.R., El B.T. Impact of uraemic pruritus on quality of life among end stage renal disease patients on dialysis. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; (10): 1-5.
20. Kardon A.P., Polgar E., Hachisuka J., Snyder L.M., Cameron D., Savage S., Cai X., Karnup S., Fan C.R., Hemenway G.M. Dynorphin acts as a neuromodulator to inhibit itch in the dorsal horn of the spinal cord. *Neuron.* 2014; (82): 573-586.
21. Keith-Reddy S.R., Patel T.V., Armstrong A.W., Singh A.K. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2007; (72): 373-377.
22. Kılıç Akça N., Taşçı S. Using nonpharmacological methods for controlled itch. *TAF. Prev. Med. Bull.* 2013; 12 (3): (article in Turkish with an abstract in English). doi: 10.5455/pmb.1-1338788781
23. Kimata N., Fuller D.S., Saito A., Akizawa T., Fukuhara S., Pisoni R.L., Robinson B.M., Akiba T. Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodial Int.* 2014; 18(3): 657-667

24. Kimmel M., Alscher D.M., Dunst R. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; (21): 749-755. doi:10.1093/ndt/gfi204
25. Ko M.J., Wu H.Y., Chen H.Y., Chiu Y.L., Hsu S.P., Pai M.F., Ju Y., Lai C.F., Lu H.M., Huang S.C. Uremic pruritus, dialysis adequacy, and metabolic profiles in hemodialysis patients: A prospective 5-year cohort study. *PLoS ONE* 2013. 8:e71404 doi: 10.1371/annotation/43d10c8d-5a10-41c4-ad44-605dfef7f630
26. Lai J.W., Chen H.C., Chou C.Y., Yen H.R., Li T.C., Sun M.F., Chang H.H., Huang C.C., Tsai F.J., Tschen J., & Chang C.T. Transformation of 5-D itch scale and numerical rating scale in chronic hemodialysis patients. *BMC Nephrology*, 2017; 18(1): 56. doi: 10.1186/s12882-017-0475-z
27. Liu X.Y., Wan L., Huo F.Q., Barry D.M., Li H., Zhao Z.Q., Chen Z.F. B-type natriuretic peptide is neither itch-specific nor functions upstream of the GRP-GRPR signaling pathway. *Mol. Pain.* 2014; (10): 4.
28. Manns B., Hemmelgarn B., Lillie E. Setting research priorities for patients on or nearing dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; (9): 1813-1821.
29. Mathur V.S., Lindberg J., Germain M. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010 (5): 1410-1419.
30. Mehrpooya M., Gholyaf M., Yasrebifar F., Mohammadi Y., Sheikh V. Evaluation of Efficacy of Mirtazapine on Pruritus and Serum Histamine and Serotonin Levels in Patients Undergoing Hemodialysis: A Before-After Pilot Clinical Trial. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2020; (13): 129-138. doi:10.2147/IJNRD.S246393
31. Mettang T. Chronic kidney disease-associated pruritus. In: Misery L, Ständer S, editors. *Hypertension 2010*; London: Springer-Verlag. 166-175.
32. Mettang T., Kremer A.E. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2015; 87(4): 685-691.
33. Minato S., Hirai K., Morino J. Factors Associated with Uremic Pruritus in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020; (13): 1-9. doi: 10.2147/IJNRD.S224871
34. Mishra S.K., Hoon M.A. The cells and circuitry for itch responses in mice. *Science* 2013; (340): 968-971.
35. Mistik S., Utas S., Ferahbaş A., Tokgöz B., Ünsal G., Sahan H., Öztürk A., Utas C. An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; (20): 672-678. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01570.x.
36. Moon S.J., Kim H.J., Cho S.B. Epidermal proteinase-activated receptor-2 expression is increased in end-stage renal disease patients with pruritus: a pilot study. *Electrolyte & Blood Pressure* 2014; (12): 74-79.
37. Morton C.A., Lafferty M., Hau C. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; (11): 2031-2036.
38. Narita I., Iguchi S., Omori K., Geivo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J. Nephrol.* 2008; (21): 161-165.
39. Pisoni R.L., Wikström B., Elder S.J. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; (21): 3495-3505. doi: 10.1093/ndt/gfl461
40. Prasad P.V.S., Kaviarasan P.K., Nethra T., Kannambal Uremic pruritus – a review. *Glob. Dermatol.* 2015; (2): 218-224.
41. Wu Q., Zhang H., Ding J.-R., Hong Z.-Y., Wu H., Zhu Z.-Y., Guo Z.-Y., Chai Y.-F. UPLC-QTOF MS-Based Serum Metabolomic Profiling Analysis Reveals the Molecular Perturbations Underlying Uremic Pruritus. *BioMed Research International* 2018; 4351674. doi: 10.1155/2018/4351674

42. Razeghi E., Tavakolizadeh S., Ahmadi F. Inflammation and pruritus in hemodialysis patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2008; (19): 62-66.
43. Ross S.E., Mardinly A.R., McCord A.E., Zurawski J., Cohen S., Jung C., Hu L., Mok S.I., Shah A., Savner E.M. Loss of inhibitory interneurons in the dorsal spinal cord and elevated itch in Bhlhb5 mutant mice. *Neuron.* 2010; (65): 886-898.
44. Ryborg A.K., Deleuran B., Thestrup-Pedersen K., Kragballe K. Lysophosphatidylcholine: a chemoattractant to human T lymphocytes. *Archives of Dermatological Research* 1994; 286(8): 462-465.
45. Sasagawa T., Suzuki K., Shiota T., Kondo T., Okita M. The significance of plasma lysophospholipids in patients with renal failure on hemodialysis. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1998; 44(6): 809-818.
46. Senturk N., Ozkaya O., Aytekin S. Characteristics of pruritus in children on peritoneal dialysis. *Nephron. Clin. Pract.* 2008; (109): 168-172.
47. Shakiba M., Sanadgol H., Azmoude H. R., Mashhadi M. A., Sharifi H. Effect of sertraline on uremic pruritus improvement in ESRD patients. *International Journal of Nephrology* 2012; (5): 5.
48. Shavit L. Use of pregabalin in the management of chronic uremic pruritus. *J. Pain. Symptom. Manag.* 2013; 45(4): 776-781.
49. Sun Y.G., Chen Z.F. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 2007; (448): 700-703.
50. Tajbakhsh R., Joshaghani H., Bayzayi F., Haddad M., Qorbani M. Association between pruritus and serum concentrations of parathormone, calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013; (24): 702-706. doi: 10.4103/1319-2442.113858
51. Takahashi T., Kubota M., Nakamura T. Interleukin-6 gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 2000; (22): 345-354.
52. Tentori F., Blayney M.J., Albert J.M., Gillespie B.W., Kerr P.G., Bommer J., Young E.W., Akizawa T., Akiba T., Pisoni R.L. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2008; (52): 519-530. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020
53. Weiss M., Mettang T., Tschulena U. Health-related quality of life in haemodialysis patients suffering from chronic itch: results from GEHS (German Epidemiology Haemodialysis Itch Study). *Qual. Life. Res.* 2016; (25): 3097-3106.
54. Wikstrom B., Gellert R., Ladefoged S.D., et al. Kappa-opioid System in Uremic Pruritus: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; (16): 3742-3747.
55. Wojtowicz-Prus E., Kiliś-Pstrusińska K., Reich A. Chronic kidney disease-associated pruritus in children. *Acta. Derm. Venereol.* 2016; (96): 938-942.
56. Wu H.Y., Hung K.Y., Huang T.M. Safety issues of long-term glucose load in patients on peritoneal dialysis – a 7-year cohort study. *PLoS One* 2012; (7): e30337.
57. Fishbane S., Jamal A., Munera C. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med.* 2020 Jan 16; 382 (3): 222-232. doi: 10.1056/NEJMoa1912770
58. Min J.W., Kim S.H., Kim Y.O., et al. Comparison of uremic pruritus between patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2016; 35(2):107-113. doi:10.1016/j.krcp.2016.02.002

59. Tessari G., Dalle Vedove C., Loschiavo C., et al. The impact of pruritus on the quality of life of patients undergoing dialysis: a single centre cohort study. *J Nephrol.* 2009; 22(2): 241-8.

## Features of Etiology and Pathogenesis of Skin Itching in Patients with Chronic Kidney Disease Receiving Hemodialysis. Literature Review

Litvinov A. S.<sup>1,2</sup>

Gasanov M. Z.<sup>3</sup>

Kukhtina A. A.<sup>4</sup>

1 – Limited liability Company "Baltic Medical Company", Russia, Vladikavkaz

2 – Limited liability Partnership "Metaco LLP", London, United Kingdom

3 – Federal state budgetary educational institution of higher education "Rostov state medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation, Internal Medicine Department № 1, Rostov-on-Don, Russia

4 – Federal state budgetary educational institution of higher education "Moscow state medical and dental University named after A. I. Evdokimov" of the Ministry of health of the Russian Federation, Department of polyclinic therapy, Moscow, Russia

**Corresponding Author:** Alexander S. Litvinov; e-mail: dirge@yandex.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** None declared.

### Abstract

Pruritus associated with chronic kidney disease, also known as uremic pruritus, is a common and underestimated clinical condition that occurs in over 60% of patients treated with programmed hemodialysis. Moderate to severe itching develops in 20-40% of patients. It often leads to a decrease in the quality of life, sleep disturbances, depression, and an increased risk of infection and death. The pathogenesis of pruritus remains unclear. It is believed to be a multifactorial process in which metabolic disturbances, immune dysregulations, hormonal imbalances, systemic inflammation, and increased levels of parathyroid hormone, histamine, calcium and magnesium salts play an important role. However, there are currently no unified approaches to the treatment of uremic pruritus, and off-label treatment is not effective enough and is associated with side effects, which requires further search for new pharmaceutical possibilities.

**Keywords:** pruritus, uremia, hemodialysis, etiology and pathogenesis of pruritus, T-helpers,  $\mu$ -receptor agonists, substance P, neurotransmitters, cytokines, neurotransmitters, chronic kidney disease, capsaicin, histamine, bradykinin, pruriceptors, pruritogens

### References

1. Akhyani M., Ganji M.R., Samadi N., Khamesan B., Daneshpazhooh M. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatol.* 2005; 5(1): 1. doi: 10.1186/1471-5945-5-7.
2. Aramwit P., Supasynndh O. Uremic pruritus; its prevalence, pathophysiology and management. In: Suzuki H, editor. *Updates in hemodialysis.* 2015; London: InTechOpen.
3. Aucella F., Gesuete A., Vigilante M., Prencipe M. Adsorption dialysis: From physical principles to clinical applications. *Blood Purification* 2013; 35(2): 42-47.

4. Bautista D.M., Wilson S.R., Hoon M.A. Why we scratch an itch: The molecules, cells and circuits of itch. *Nat. Neurosci.* 2014; (17): 175-182. doi: 10.1038/nn.3619.
5. Berger T.G., Steinhoff M. Pruritus and renal failure. *Semin Cutan Med Surg.* 2011; (30): 99-100. doi:10.1016/j.sder.2011.04.005
6. Chen H.Y., Chiu Y.L., Hsu S.P. Elevated C-reactive protein level in hemodialysis patients with moderate/severe uremic pruritus: a potential mediator of high overall mortality. *QJM* 2010; (103): 837-846.
7. Chen Y., Jiang S., Liu Y., Xiong J., Liang J., Ji W. Role of ERK1/2 activation on itch sensation induced by bradykinin B1 activation in inflamed skin. *Exp. Med.* 2016; (12): 627-632. doi:10.3892/etm.2016.3426
8. Chiu Y.L., Chen H.Y., Chuang Y.F. Association of uraemic pruritus with inflammation and hepatitis infection in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; (23): 3685-3689.
9. Combs S.A., Teixeira J.P., Germain M.J. Pruritus in Kidney Disease. *Semin. Nephrol.* 2015; (35): 383-391.
10. De Welter E.Q., Frainer R.H., Maldotti A., Losekann A., Weber M.B. Evaluating the association between alterations in mineral metabolism and pruritus in hemodialysis patients. *An. Bras. Dermatol.* 2011; (86): 31-66.
11. Dyachenko P., Shustak A., Rozenman D. Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45(6): 664-667.
12. Fallahzadeh M.K., Roozbeh J., Geramizadeh B., Namazi M.R. Interleukin-2 serum levels are elevated in patients with uremic pruritus: a novel finding with practical implications. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26(10): 3338-3344.
13. Furue M., Yamamura K., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy* 2018; (73): 29-36. doi:10.1111/all.13239
14. Gibbs B.F., Patsinakidis N., Raap U. Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Front. Immunol.* 2019; (10): doi: 10.3389/fimmu.2019.01383
15. Göksütün D. The relationship between uremic pruritus and 25-hydroxy vitamin D in hemodialysis patients. 2014; Department of Internal Medicine. Başkent University: Ankara: Master Thesis.
16. Gonçalves I., Edsfieldt A., Ko N.Y. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2012; 32(6): 1505-1512.
17. Han L., Dong X. Itch mechanisms and circuits. *Annu. Rev. Biophys.* 2014; (43): 331-355
18. Hon K.L., Lam M.C., Wong K.Y. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopic dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. *Br. J. Dermatol.* 2007; (157): 922-925.
19. Ibrahim M.K., Elshahid A.R., El B.T. Impact of uraemic pruritus on quality of life among end stage renal disease patients on dialysis. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; (10): 1-5.
20. Kardon A.P., Polgar E., Hachisuka J., Snyder L.M., Cameron D., Savage S., Cai X., Karnup S., Fan C.R., Hemenway G.M. Dynorphin acts as a neuromodulator to inhibit itch in the dorsal horn of the spinal cord. *Neuron.* 2014; (82): 573-586.
21. Keith-Reddy S.R., Patel T.V., Armstrong A.W., Singh A.K. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2007; (72): 373-377.
22. Kılıç Akça N., Taşçı S. Using nonpharmacological methods for controlled itch. *TAF. Prev. Med. Bull.* 2013; 12 (3): (article in Turkish with an abstract in English). doi: 10.5455/pmb.1-1338788781
23. Kimata N., Fuller D.S., Saito A., Akizawa T., Fukuhara S., Pisoni R.L., Robinson B.M., Akiba T. Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodial Int.* 2014; 18(3): 657-667

24. Kimmel M., Alscher D.M., Dunst R. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; (21): 749-755. doi:10.1093/ndt/gfi204
25. Ko M.J., Wu H.Y., Chen H.Y., Chiu Y.L., Hsu S.P., Pai M.F., Ju Y., Lai C.F., Lu H.M., Huang S.C. Uremic pruritus, dialysis adequacy, and metabolic profiles in hemodialysis patients: A prospective 5-year cohort study. *PLoS ONE* 2013. 8:e71404 doi: 10.1371/annotation/43d10c8d-5a10-41c4-ad44-605dfee7f630
26. Lai J.W., Chen H.C., Chou C.Y., Yen H.R., Li T.C., Sun M.F., Chang H.H., Huang C.C., Tsai F.J., Tschen J., & Chang C.T. Transformation of 5-D itch scale and numerical rating scale in chronic hemodialysis patients. *BMC Nephrology*, 2017; 18(1): 56. doi: 10.1186/s12882-017-0475-z
27. Liu X.Y., Wan L., Huo F.Q., Barry D.M., Li H., Zhao Z.Q., Chen Z.F. B-type natriuretic peptide is neither itch-specific nor functions upstream of the GRP-GRPR signaling pathway. *Mol. Pain.* 2014; (10): 4.
28. Manns B., Hemmelgarn B., Lillie E. Setting research priorities for patients on or nearing dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; (9): 1813-1821.
29. Mathur V.S., Lindberg J., Germain M. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010 (5): 1410-1419.
30. Mehrpooya M., Gholyaf M., Yasrebifar F., Mohammadi Y., Sheikh V. Evaluation of Efficacy of Mirtazapine on Pruritus and Serum Histamine and Serotonin Levels in Patients Undergoing Hemodialysis: A Before-After Pilot Clinical Trial. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2020; (13): 129-138. doi:10.2147/IJNRD.S246393
31. Mettang T. Chronic kidney disease-associated pruritus. In: Misery L, Ständer S, editors. *Hypertension 2010*; London: Springer-Verlag. 166-175.
32. Mettang T., Kremer A.E. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2015; 87(4): 685-691.
33. Minato S., Hirai K., Morino J. Factors Associated with Uremic Pruritus in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020; (13): 1-9. doi: 10.2147/IJNRD.S224871
34. Mishra S.K., Hoon M.A. The cells and circuitry for itch responses in mice. *Science* 2013; (340): 968-971.
35. Mistik S., Utas S., Ferahbaş A., Tokgöz B., Ünsal G., Sahan H., Öztürk A., Utas C. An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; (20): 672-678. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01570.x.
36. Moon S.J., Kim H.J., Cho S.B. Epidermal proteinase-activated receptor-2 expression is increased in end-stage renal disease patients with pruritus: a pilot study. *Electrolyte & Blood Pressure* 2014; (12): 74-79.
37. Morton C.A., Lafferty M., Hau C. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; (11): 2031-2036.
38. Narita I., Iguchi S., Omori K., Geivo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J. Nephrol.* 2008; (21): 161-165.
39. Pisoni R.L., Wikström B., Elder S.J. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; (21): 3495-3505. doi: 10.1093/ndt/gfl461
40. Prasad P.V.S., Kaviarasan P.K., Nethra T., Kannambal Uremic pruritus – a review. *Glob. Dermatol.* 2015; (2): 218-224.
41. Wu Q., Zhang H., Ding J.-R., Hong Z.-Y., Wu H., Zhu Z.-Y., Guo Z.-Y., Chai Y.-F. UPLC-QTOF MS-Based Serum Metabolomic Profiling Analysis Reveals the Molecular Perturbations Underlying Uremic Pruritus. *BioMed Research International* 2018; 4351674. doi: 10.1155/2018/4351674
42. Razeghi E., Tavakolizadeh S., Ahmadi F. Inflammation and pruritus in hemodialysis patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2008; (19): 62-66.

43. Ross S.E., Mardinly A.R., McCord A.E., Zurawski J., Cohen S., Jung C., Hu L., Mok S.I., Shah A., Savner E.M. Loss of inhibitory interneurons in the dorsal spinal cord and elevated itch in Bhlhb5 mutant mice. *Neuron*. 2010; (65): 886-898.
44. Ryborg A.K., Deleuran B., Thestrup-Pedersen K., Kragballe K. Lysophosphatidylcholine: a chemoattractant to human T lymphocytes. *Archives of Dermatological Research* 1994; 286(8): 462-465.
45. Sasagawa T., Suzuki K., Shiota T., Kondo T., Okita M. The significance of plasma lysophospholipids in patients with renal failure on hemodialysis. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1998; 44(6): 809-818.
46. Senturk N., Ozkaya O., Aytekin S. Characteristics of pruritus in children on peritoneal dialysis. *Nephron. Clin. Pract.* 2008; (109): 168-172.
47. Shakiba M., Sanadgol H., Azmoude H. R., Mashhadi M. A., Sharifi H. Effect of sertraline on uremic pruritus improvement in ESRD patients. *International Journal of Nephrology* 2012; (5): 5.
48. Shavit L. Use of pregabalin in the management of chronic uremic pruritus. *J. Pain. Symptom. Manag.* 2013; 45(4): 776-781.
49. Sun Y.G., Chen Z.F. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 2007; (448): 700-703.
50. Tajbakhsh R., Joshaghani H., Bayzayi F., Haddad M., Qorbani M. Association between pruritus and serum concentrations of parathormone, calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013; (24): 702-706. doi: 10.4103/1319-2442.113858
51. Takahashi T., Kubota M., Nakamura T. Interleukin-6 gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 2000; (22): 345-354.
52. Tentori F., Blayney M.J., Albert J.M., Gillespie B.W., Kerr P.G., Bommer J., Young E.W., Akizawa T., Akiba T., Pisoni R.L. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2008; (52): 519-530. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020
53. Weiss M., Mettang T., Tschulena U. Health-related quality of life in haemodialysis patients suffering from chronic itch: results from GEHIS (German Epidemiology Haemodialysis Itch Study). *Qual. Life. Res.* 2016; (25): 3097-3106.
54. Wikstrom B., Gellert R., Ladefoged S.D., et al. Kappa-opioid System in Uremic Pruritus: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; (16): 3742-3747.
55. Wojtowicz-Prus E., Kiliś-Pstrusińska K., Reich A. Chronic kidney disease-associated pruritus in children. *Acta. Derm. Venereol.* 2016; (96): 938-942.
56. Wu H.Y., Hung K.Y., Huang T.M. Safety issues of long-term glucose load in patients on peritoneal dialysis – a 7-year cohort study. *PLoS One* 2012; (7): e30337.
57. Fishbane S., Jamal A., Munera C. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med.* 2020 Jan 16; 382 (3): 222-232. doi: 10.1056/NEJMoa1912770
58. Min J.W., Kim S.H., Kim Y.O., et al. Comparison of uremic pruritus between patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2016; 35(2):107-113. doi:10.1016/j.krcp.2016.02.002
59. Tessari G., Dalle Vedove C., Loschiavo C., et al. The impact of pruritus on the quality of life of patients undergoing dialysis: a single centre cohort study. *J Nephrol.* 2009; 22(2): 241-8.