

Л.Д. Калюжна, д.м.н., професор, О.О. Ошвалова, кафедра дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; А.М. Бойчук, А.А. Резнікова, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ

Погляд на лікування алергодерматозів

Останніми роками відзначається тенденція до зростання частоти алергічних захворювань, що вважаються «хворобами цивілізації».

У разі порушення механізму розпізнавання та обробки антигену (Ag) факторами вродженого імунітету (дендритними клітинами, макрофагами) розвивається рання фаза алергічної реакції (АР), що характеризується індукованою імуноглобуліном (Ig E) дегрануляцією опасистих клітин із вивільненням гістаміну, інтерлейкіну (IL) 4, простагландину D₂, триптази. Клінічно рання фаза АР супроводжується скороченням непосмугованих м'язів, підвищенням судинної проникності і розвитком гіперемії та набряку, гіперсекрецією слизу, стимуляцією нервових закінчень і появою відчуття свербіння. Окрім цього, медіатори опасистих клітин сприяють появі у зоні запалення еозинофілів, макрофагів, базофілів, лімфоцитів, які також виявляють секреторну активність і виділяють IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, гістамін, хемокіни та інші біологічно активні речовини, посилюючи запалення та формуючи клітинну інфільтрацію вогнища. Ці процеси спостерігаються у пізню фазу АР, що розвивається через 6-8 год після початку взаємодії організму з Ag і за відсутності своєчасного медикаментозного втручання призводить до хронізації процесу.

За статистичними даними, до 80% випадків алергічних захворювань шкіри пов'язані з різноманітними ураженнями шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що призводять до всмоктування частково розщеплених компонентів їжі, формування гіперчутливості до харчових, побутових, епідермальних та інших антигенів. Слизова оболонка ШКТ має декілька природних бар'єрних захисних механізмів (ферменти кишечника, секреторні Ig A і E, дендритні та опасисті клітини), що попереджують проникнення Ag у внутрішнє середовище організму.

Порушення процесів гідролізу, формування імунних комплексів та активація системи комплементу, порушення інактивації гістаміну або надлишковий його синтез у просвіт кишечника, утворення гістаміноподібних речовин та інші порушення, що супроводжують патологію травного тракту, забезпечують розвиток АР на тлі захворювань ШКТ. Так, алергічні реакції на їжу відмічаються у хворих на atopічний дерматит (до 48% випадків), кропив'янку (до 65% випадків), токсикоалергічний дерматит (до 67% випадків).

Вважається, що серед патологій ШКТ вагоме значення для формування процесів АР мають ураження гепатобіліарної системи (ГБС) переважно у вигляді хронічного холециститу, дискінезій жовчовивідних шляхів, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), вторинної панкреатичної недостатності. Холестаза, жирова інфільтрація печінки сприяють порушенню бар'єрної і детоксикаційної функцій печінки, що збільшує антигенне навантаження на імунну систему (клітини Купфера) і призводить до посилення запалення (ендотеліальні клітини печінки продукують медіатори запалення – IL-6, IL-8). Виходячи

з вищевикладеного, стає зрозумілим доцільність застосування у хворих із АР та супутньою патологією печінки та ГБС гепатопротекторів.

Таку спрямовану дію має вітчизняний гепатопротектор Антраль, який за механізмом дії, ефективністю та якістю не поступається зарубіжним аналогам, виявляє антиоксидантний, антитоксичний, протизапальний, мембраностабілізуючий, анальгезуючий, імуномодулюючий і ангіопротекторний ефекти. З огляду на патогенез АР необхідно зауважити, що препарат Антраль, зменшуючи ступінь ураження ядерного компонента гепатоциту і клітин Купфера, покращує протизапальні процеси і позитивно впливає на проникність мембран клітин, завдяки чому відбуваються зменшення міграції клітин у вогнище запалення, блокування синтезу і активності медіаторів запалення. Ангіопротекторна дія Антраля пов'язана з відновленням капілярної гемоперфузії, покращенням мікроциркуляції, що також може позитивно впливати на зменшення шкірного запального процесу у випадку АР.

Основними засобами лікування АР уже близько 70 років є антигістамінні препарати (АГП). Застосування АГП I покоління супроводжувалося широким спектром побічних ефектів, тоді як АГП II і III поколінь забезпечують селективну блокаду H₁-рецепторів, не проникають через гематоенцефалічний бар'єр і не мають седативного і снодійного впливу.

Сучасні вимоги до АГП (EAACI/ARIA) включають:

- здатність до селективної блокади H₁-рецепторів;
- наявність додаткової протиалергічної активності (стабілізація мембран опасистих клітин, пригнічення вивільнення біологічно активних речовин, міграції і адгезії еозинофілів);
- відсутність взаємодії з іншими лікарськими засобами і продуктами харчування;
- відсутність седативного ефекту і токсичних реакцій, можливість призначення препарату за наявності супутньої патології;
- швидкість розвитку клінічного ефекту і тривалість дії (протягом 24 год), що дозволяє призначати препарат 1 раз на добу;
- низька вірогідність розвитку тахіфілаксії (зниження терапевтичної ефективності препарату у разі тривалого використання);
- високий ступінь безпеки (відсутність взаємодії із цитохромом P450).

В Україні зареєстровано АГП III покоління Едем (активний первинний метаболіт лоратадину – дезлоратадин), що має селективну тривалу дію на периферичні H₁-рецептори. Препарат виявляє антигістамінну, протиалергічну і протизапальну дію шляхом пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів (IL-4, IL-6, IL-8, IL-13) і хемокінів, адгезії й хемотаксису еозинофілів, IgE-залежного вивільнення гістаміну і простагландину D₂, що патогенетично блокує розвиток АР. Зменшуючи проникність капілярів, препарат Едем попереджує розвиток набряку тканин. Засіб відповідає вимогам EAACI/ARIA до сучасних АГП: не впливає на серцево-судинну систему, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і не змінює швидкість психомоторних реакцій; не викликає погіршення перебігу супутньої соматичної патології; добре комбінується з іншими лікарськими засобами у випадку комплексного використання. Окрім цього, препарат Едем швидко адсорбується в ШКТ і потрапляє у кровотік через 30 хв після перорального прийому; безпечно метаболізується в печінці; період його напіввиведення становить приблизно 27 год. У дорослих і дітей віком понад 12 років призначення препарату в дозі 5 мг (1 таблетка) на добу незалежно від прийому їжі забезпечує ефективне блокування АР, а тривалий (понад 14 діб) прийом у разі тяжких, хронічних АР не викликає кумулятивної дії та ознак тахіфілаксії.

Метою нашого дослідження було визначення клінічної ефективності комбінованого застосування препаратів Антраль та Едем у пацієнтів з АР шкіри на тлі поєднаної патології ГБС.

Матеріали та методи

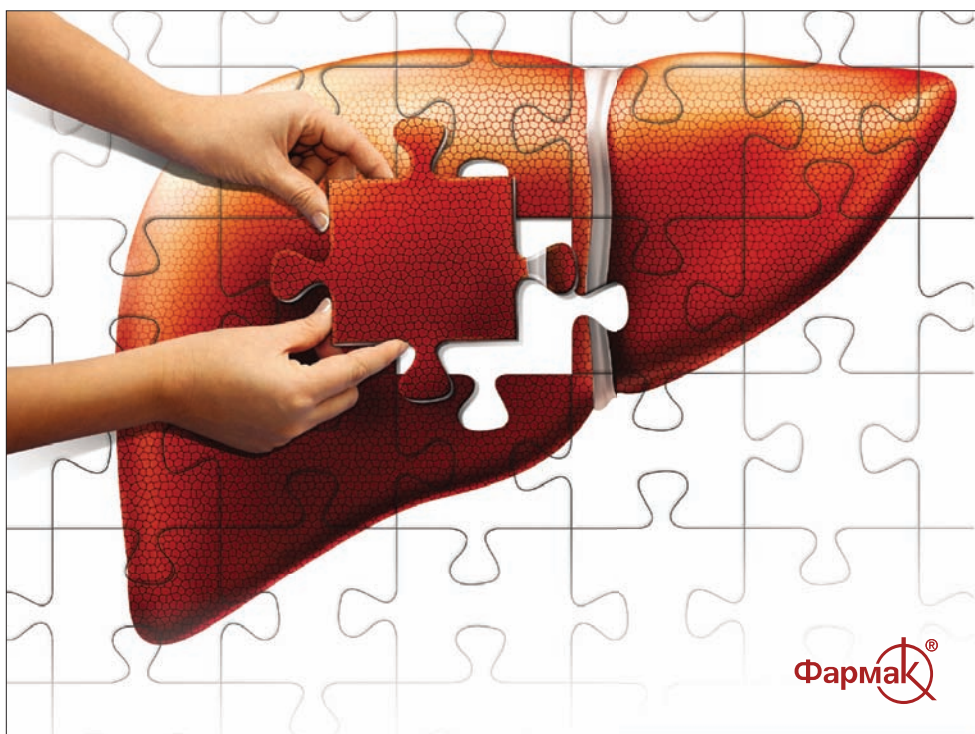
Під спостереженням знаходилися 32 пацієнти (8 чоловіків і 24 жінки віком від 22 до 64 років) з алергодерматозом, із яких у 13 (40,6%) хворих діагностовано токсикоалергічний дерматит (ТАД), у 11 (34,4%) – гостру кропив'янку (ГК) і у 8 (25%) – розповсюджений алергічний дерматит (РАД). Усі хворі отримували лікування в умовах дерматологічного стаціонару Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні або денного стаціонару Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами. В усіх випадках алергодерматозу аналізувалися дані анамнезу, клінічного перебігу захворювання, попередньо проведеного лікування. Усі хворі були додатково обстежені на наявність супутньої патології, ГБС та за необхідності проконсультовані суміжними фахівцями (гастроентерологом, алергологом, терапевтом). Із загальноклінічних досліджень проводилося визначення рівня еозинофілів. Спектр біохімічних досліджень включав визначення функціонального стану печінки (рівні аланінамінотрансферази – АЛТ, тимолова проба – ТП) та ГБС (рівні лужної фосфатази – ЛФ, гамма-глутамілтранспептидази – ГГТП, білірубину та його фракцій) до початку та по закінченню лікування.

Групам хворих на ТАД і РАД було запропоновано комплексну терапію, яка включала дієтичне харчування, призначення дезінтоксикаційного препарату Реосорбілакт по 200 мл внутрішньовенно крапельно через день (№ 4-6), АГП Едем по 5 мг (1 таблетка) на добу та гепатопротектора Антраль по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 15 діб. Залежно від тяжкості та розповсюженості запального процесу зовнішньо використовували волого-висихаючу пов'язку із 2% розчином борної кислоти, цинкову бовтанку або зволожувальні креми. Група хворих на ГК, окрім вищезазначеного лікування, отримувала ін'єкції 4% розчину дексаметазону по 2 мл на 100 мл 0,9% розчину хлористого натрію внутрішньовенно крапельно через день (№ 2-3).

Клінічна ефективність запропонованого методу лікування оцінювалася шляхом визначення термінів припинення свіжих висипань, зменшення інтенсивності забарвлення, набряку, інфільтрації вогнищ та свербіння.



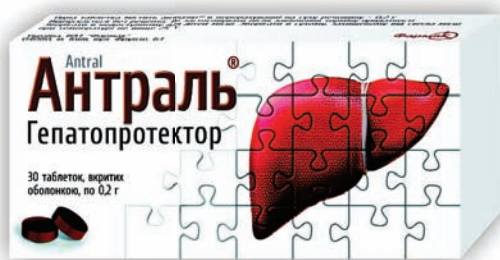
Л.Д. Калюжна



Фармак®

Антраль® – оригінальний універсальний гепатопротектор швидкої дії

- активує систему цитохрому P-450 у печінці;
- захищає клітини печінки від токсичного впливу лікарських речовин;
- забезпечує пролонговану протизапальну дію;
- має короткий курс лікування 3-4 тижні.



Лікарський засіб. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Р.П. № UA/6893/01/02 від 17.08.2007р. Виробник ВАТ "Фармак", м. Київ, тел.: (044) 496-87-54. www.farmak.ua

Аналізуючи досягнутий терапевтичний ефект, враховували такі критерії:

- клінічне одужання – повне усунення основних об'єктивних і суб'єктивних ознак дерматозу, але за можливого збереження в колишніх осередках ураження лушення;
- значне покращення – повне усунення ознак запалення шкіри, але за збереження помірно вираженої інфільтрації в колишніх осередках ураження та свербіння, що періодично виникало і легко переносилося;
- незначне покращення – в осередках ураження зберігаються помірно виражені свербіння, інфільтрація та залишкові ознаки запального процесу (легка еритема, поодинокі везикулярні елементи);
- без покращення – відсутність істотних змін стану.

Статистичну обробку даних проводили з використанням критеріїв Госсета-Стьюдента (можлива похибка не перевищувала 5% ($p \leq 0,05$) за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 7.0.

Результати та обговорення

У ході проведення комплексного обстеження у 30 (93,8%) залучених у дослідження хворих на алергодерматози діагностовано захворювання ШКТ різного генезу, серед яких переважали ураження, ГБС та підшлункової залози: хронічний холецистит – 28 випадків (87,5%), НАСГ – 22 (68,8%), вторинні дискінезії жовчовивідних шляхів – 19 (59,4%), реактивний панкреатит – 13 випадків. У 2 (6,2%) хворих (1 пацієнт з ТАД і 1 пацієнт з ГК) не було діагностовано патології ШКТ на момент проведення обстеження, тому в подальшому дослідженні вони участі не брали.

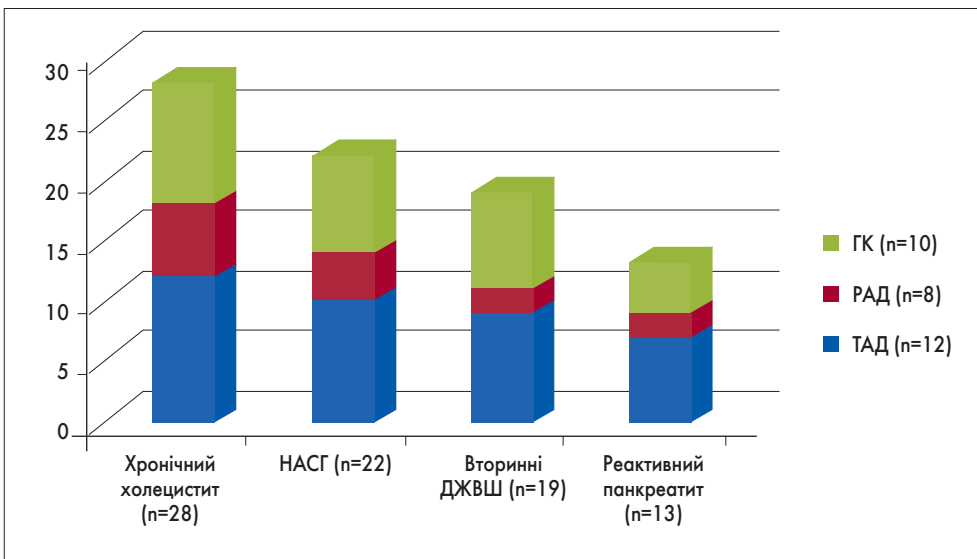


Рис. 1. Розподіл випадків патології ШКТ у залучених у дослідження хворих на алергодерматоз

Показник	Групи хворих на алергодерматоз					
	ТАД (n=12)		РАД (n=8)		ГК (n=10)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний білірубін (мкМ/л)	21,09±0,55	17,11±0,46*	20,17±1,22	17,56±1,34*	22,19±0,82	19,41±0,45*
Зв'язаний білірубін (мкМ/л)	3,83±0,24	3,44±0,28	2,81±1,18	2,67±1,17	3,95±0,31	3,08±0,44*
АЛТ (од/л)	49,51±0,78	36,17±0,52*	47,88±1,19	44,65±1,12*	48,96±1,63	37,73±0,91*
ГГТП (од/л)	65,36±0,99	47,05±1,10*	54,39±1,41	54,03±1,22	64,72±1,30	45,33±1,60*
ЛФ (од/л)	288,76±5,16	225,20±4,75*	263,21±1,30	248,96±0,99*	279,94±6,51	218,42±4,12*
ТП (од/л)	4,43±0,28	3,45±0,17*	3,73±1,18	3,44±1,09	4,78±0,29	3,25±0,14*

Примітка: * $p \leq 0,05$ – достовірна різниця значень за порівняння показників груп до та після лікування.

На рисунку 1 представлено розподіл патології ШКТ залежно від клінічної форми алергодерматозу.

Отримані дані порівняльної характеристики метаболічних показників груп дослідження до та після лікування свідчать про позитивну динаміку змін, які відображають покращення функціонального стану печінки (табл. 1). Так, у хворих на ТАД до лікування спостерігалось підвищення рівнів загального білірубіну, АЛТ, ГГТП, ЛФ і ТП з подальшою достовірною ($p \leq 0,05$) нормалізацією до референтних меж після проведення запропонованого лікування. У хворих на ГК спостерігалось підвищення рівнів фракцій білірубіну, ТП і печінкових ферментів. Після курсу терапії спостерігалась достовірна ($p \leq 0,05$) нормалізація до референтних значень усіх досліджуваних показників. У хворих на РАД до початку лікування було виявлено незначне підвищення рівнів загального білірубіну, АЛТ і ЛФ, рівні зв'язаного білірубіну, ГГТП і ТП залишалися в референтних межах. Проведене лікування у хворих цієї групи також супроводжувалося достовірним ($p \leq 0,05$) покращенням біохімічних показників.

Порівняльний аналіз рівнів еозинофілів у сироватці крові обстежених хворих до початку і після лікування виявив достовірне ($p \leq 0,05$) зниження цього показника до референтних меж в усіх хворих на алергодерматози (рис. 2).

На тлі проведеної терапії в клінічній симптоматиці відмічалися позитивні зміни інтенсивності свербіння, гіперемії, набряку, інфільтрації у хворих усіх досліджуваних груп (табл. 2). Так, припинення появи нових елементів висипань ($2,16 \pm 0,67$ дня), зменшення інтенсивності забарвлення ($2,88 \pm 0,13$ дня), інфільтрації ($3,08 \pm 0,22$ дня) і початок зниження інтенсивності свербіння ($3,24 \pm 0,19$ дня) у хворих на ГК за рахунок ін'єкцій дексаметазону спостерігалися в більш ранні терміни, ніж у хворих на ТАД і РАД. Терміни покращення клінічної симптоматики у хворих на ТАД і РАД, які приймали препарати Антраль і Едем, були співставні, що свідчило про високу клінічну ефективність лікування незалежно від досліджуваної форми алергодерматозу.

У результаті проведеного лікування в 11 (91,7%) хворих на ТАД, 8 (100%) хворих на РАД та 9 (90%) хворих на ГК спостерігалось клінічне одужання, у 1 (8,3%) пацієнта з ТАД і 1 (10%) пацієнта з ГК – значне покращення; випадків незначного покращення, відсутності покращення і погіршення стану хворого не було зареєстровано.

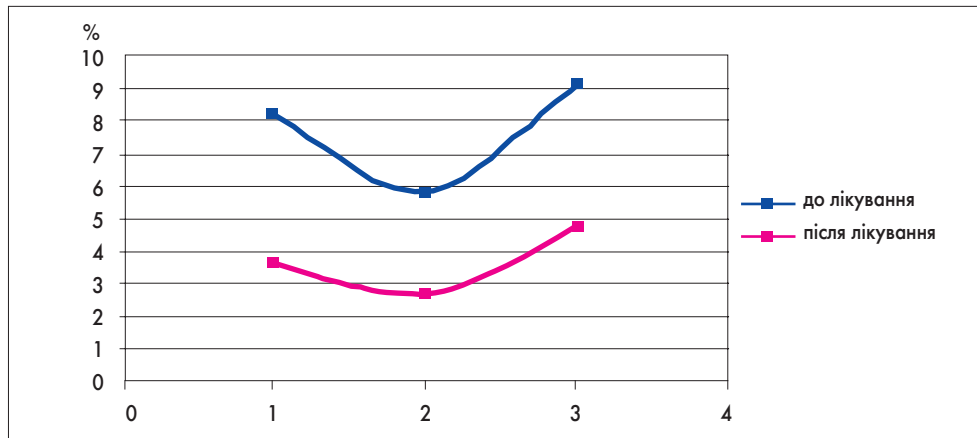


Рис. 2. Рівень еозинофілів сироватки крові хворих на алергодерматоз до початку та після лікування

Примітки: 1 – хворі на ТАД (n=12), 2 – хворі на РАД (n=8), 3 – хворі на ГК (n=10).

Клінічні ознаки	Терміни зміни клінічних ознак (дні) у хворих на алергодерматоз		
	ТАД (n=12)	РАД (n=8)	ГК (n=10)
Припинення появи свіжих елементів висипу	3,24±0,32	3,65±0,78	2,16±0,67
Зменшення інтенсивності забарвлення	4,59±0,47	5,11±0,63	2,88±0,13
Зменшення інфільтрації	4,60±0,77	4,45±0,51	3,08±0,22
Зменшення інтенсивності набряку	-	-	2,04±0,39
Термін початку зменшення інтенсивності свербіння	3,37±0,88	3,68±0,94	3,24±0,19

Слід зауважити, що переносимість лікування була задовільною, побічних дій з боку шкіри та інших систем організму під час лікування та після його закінчення не спостерігалось.

Отримані метаболічні та клінічні ефекти лікування хворих на алергодерматози свідчать про:

- достатньо високу ефективність комбінації препаратів Антраль і Едем у випадку алергодерматозів завдяки впливу на основні патогенетичні ланки АР і захворювань печінки;
 - можливість комплексної терапії хворих на алергодерматоз із супутньою патологією ГБС, що дозволяє досягти зменшення проявів хвороби і скорочення термінів лікування;
 - безпечність і зручність у використанні запропонованої терапії.
- Це дає можливість рекомендувати застосування препаратів Антраль та Едем у практичній роботі лікаря-дерматовенеролога.

Список літератури знаходиться в редакції.



ЕДЕМ - ефективний препарат для быстрого устранения основных симптомов аллергических реакций.

Р.С. МЗ України № UA/8360/01/01 of 03.06.08r., № UA/7345/01/01 of 19.11.08 r. Производитель: ОАО "Фармак", Киев. Тел.: (044) 496-87-14. www.farmak.ua.