

НОВІ АСПЕКТИ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДЕРМАТОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ

Т.О. Литинська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: хронічні дерматози, холестаза, мікрохолелітаза, біохімічні показники, урсодезоксихолева кислота, «Урсофальк».

Особливістю стану здоров'я населення останніми роками є формування поліморбідного тла та полісистемний характер ураження організму [1]. При цьому в більшості випадків спостерігається синдром взаємного обтяження, що значно знижує ефективність лікування і якість життя пацієнтів [2]. Феномен поліморбідності потребує нових підходів до обстеження та лікування таких хворих. Крім того, в кожному конкретному випадку лікарю потрібно вирішувати питання щодо тактики лікування і вибору препаратів, що дадуть змогу максимально підвищити ефективність терапії, знизити частоту рецидивів та уникнути небажаних реакцій та ускладнень під час та після лікування.

Незважаючи на значні досягнення медицини взагалі і дерматології зокрема, кількість хворих із хронічними шкірними захворюваннями невпинно зростає [2–4]. Крім того, спостерігають тяжкий перебіг цих захворювань з розвитком значного відсотка ускладнень, тривалою втратою працездатності, випадками інвалідизації, тенденцією до «омолодження» контингенту хворих. Попри значну кількість наукових досліджень, присвячених хронічним дерматозам (ХД), багато аспектів етіології та патогенезу цих захворювань залишаються остаточно нез'ясованими. Складність і мультифакторність розвитку більшості ХД зумовлені впливом як екзогенних (неповноцінне, неякісне харчування, забруднення навколишнього середовища, неконтрольоване застосування лікарських засобів, зловживання алкоголем), так і ендогенних (генетична детермінованість, розлади травної, імунної, ендокринної, нервової систем, обмінні порушення тощо) чинників.

Захворювання органів травлення є однією з причин ініціації та підтримання хронічних дерматозів у людини [5–7]. Найчастіше (понад 30% випадків) спостерігається така гастроентерологічна патологія, як біліарна диспепсія, яка клінічно виявляється відчуттям дискомфорту, тяжкості, болем у правому підребер'ї, нудотою, відчуттям гіркоти в роті, зниженням апетиту, метеоризмом, порушенням випорожнення. Біліарна диспепсія може бути як наслідком органічної біліарної патології (жовчнокам'яна хвороба, хронічний холецистит), так і наслідком функціональних (дисфункція жовчного міхура або сфінктера Одді) та дисмоторних порушень (дуоденогастральний рефлюкс).

Таким чином, виникають дисметаболічні умови не тільки для розвитку мальасиміляції, а й для формування нових захворювань, на перший погляд, не пов'язаних з органами травлення.

З наведеного вище постає потреба у розробці нових і удосконалення існуючих методів комплексної терапії хворих на хронічні дерматози, з урахуванням патології органів травлення, що дасть змогу підвищити ефективність лікування, а також знизити частоту рецидивів.

Матеріали та методи дослідження

На кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом проблем СНІДу НМУ імені О.О. Богомольця було обстежено і проліковано 42 хворих на хронічні дерматози, серед яких псоріаз діагностовано у 18 (42,8%), себорейний дерматит — у 8 (19,1%), atopічний дерматит — у 4 (9,5%), свербіж шкіри — у 4 (9,5%), мікробну екзему — у 8 (19,1%) хворих. Вік хворих становив від 35 до 69 років, серед них було 22 (52,4%) жінки та 20 (47,6%) чоловіків, термін захворювання коливався від 2 до 15 років. Двадцять здорових донорів склали групу контролю. Анамнестично уточнювали дані стосовно тривалості захворювання, можливих причин і обставин, які передували його виникненню і розвитку, перенесених і супутніх захворювань, а також щодо наявності чи відсутності ремісій, приділяли увагу побутовим умовам і праці хворих, режиму і характеру харчування. Слід зазначити, що 6 (14,3%) хворих зловживали алкоголем.

За характером клінічного перебігу вульгарний псоріаз діагностовано у 14 (77,8%) хворих, артропатичний — у 4 (22,2%); у всіх хворих була стадія прогресування процесу, осінньо-зимовий тип захворювання. Оцінювали клінічний стан хворих на псоріаз за допомогою індексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index). У хворих з іншими ХД (атопічний, себорейний дерматит, мікробна екзема) патологічний процес мав розповсюджений характер, з характерними для цих захворювань об'єктивними та суб'єктивними (свербіж шкіри) клінічними ознаками.

Усім пацієнтам проведено дворазове клініко-лабораторне обстеження — до лікування та після нього, яке включало консультації суміжних фахівців (гастроентерологів, хірургів, стоматологів та ін.), загальноклінічні аналізи, біохімічне дослідження крові, УЗД, ЕФГС. Статистичну обробку даних проводили з використанням критеріїв Фішера — Стюдента.

Результати та їхнє обговорення

За даними клініко-лабораторних обстежень із залученням суміжних фахівців (гастроентерологів, хірургів, стоматологів та ін.) у 42 (100%) хворих на хронічні

ні дерматози діагностовано супутні хронічні захворювання, переважно органів травлення, причому часто у хворих реєстрували кілька нозологічних форм, тобто спостерігалася мікс-патологія (табл. 1).

У 24 (57,1%) хворих спостерігалася гепатомегалія: печінка пальпувалася на 1,5–2 см нижче реберної дуги, мала м'яку чи помірно ущільнену консистенцію; у решти хворих печінка пальпувалася біля краю реберної дуги. За даними УЗД органів черевної порожнини, у 19 (45,3%) хворих діагностовано ознаки стеатогепатозу (збільшення розмірів та дифузне підвищення ехогенності печінки, бідність судинного малянка). Мікрохолелітіаз діагностовано у 23 (54,8%) хворих на підставі виявленого при УЗД біліарного сладжу і мікролітів розміром від 1 до 3 мм у діаметрі. Крім того, у 6 (14,3%) хворих діагностовано жовчнокам'яну хворобу. Ці хворі зазвичай скаржилися на поганий загальний стан, зниження апетиту, диспепсичні явища, біль у правому підребер'ї.

Під час дослідження морфології периферичної крові у більшості хворих вміст еритроцитів, гемоглобін у лейкоцитів був у межах норми.

При дослідженні сечі (загальний аналіз) не виявлено патологічних відхилень, що вказували б на патологію сечовивідної системи.

Таблиця 1. Супутні захворювання органів травлення у хворих на хронічні дерматози

Нозологія	Кількість хворих
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	16
Виразка дванадцятипалої кишки, зокрема з гострими ерозіями	3
Хронічний холецистит (з явищами мікрохолелітіазу)	23
Жовчнокам'яна хвороба	6
Дискінезія жовчовивідних шляхів	23
Стеатогепатит	19
Хронічний панкреатит	23

Для оцінки інтенсивності цитолізу та ступеня холестатичного синдрому в сироватці крові визначали кількість загального білка та його фракцій, активність індикаторних цитоплазматичних ферментів (АЛТ та АСТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), рівень загального і прямого білірубіну та холестерину.

При біохімічному дослідженні крові вміст загального білка значно не змінювався, проте спостерігалася тенденція до зниження кількості альбумінів та підвищення гаммаглобулінів, помірна гіпербілірубінемія (за рахунок прямої фракції). Цитолітичний та холестатичний синдроми було виявлено на підставі значного (більше ніж удвічі) підвищення активності АЛТ та АСТ, ГГТП, ЛФ та вмісту холестерину в сироватці крові (табл. 2).

Проте слід зазначити, що хронічні дифузні захворювання печінки певний час можуть мати безсимптомний перебіг, коли єдиним виявом захворювання є порушення деяких біохімічних показників (білірубін, АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП, холестерин).

Враховуючи значну кількість пацієнтів з супутньою біліарною диспепсією, зокрема дисфункцією жовчного міхура, мікрохолелітіазом, жовчнокам'яною (ЖКХ) та гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, патогенетично обґрунтованим є включення в комплексне лікування хворих на хронічні дерматози препаратів, які сприяють усуненню холестаза, метаболічних порушень у гепатоцитах, мікрохолелітіазу на тлі базової терапії. Проте фармацевтичний ринок, попри свою різноманітність, пропонує надзвичайно малу кількість препаратів, здатних зменшувати вияви холестаза, і ще менше препаратів, ефективних при ЖКХ, тобто здатних розчиняти холестеринові камені жовчного міхура та протоків. Більшість з цих препаратів належать до категорії симптоматичних лікарських засобів, здатних лише на короткий проміжок часу поліпшити самопочуття пацієнта, і практично не впливають на віддалені результати лікування. Новим кроком у гастроентерології вважається введення в клінічну практику препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), ефективність та безпечність яких доведено результатами кількох контрольованих рандомізованих досліджень [8, 9, 11].

УДХК — це третинна гідрофільна нетоксична жовчна кислота, частка якої складає приблизно 3% від загального пулу жовчних кислот людини, яка має надзвичайно широкий спектр лікувальних ефектів. При

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників у хворих на хронічні дерматози до та після лікування ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група	Хворі (основна група) до лікування	Хворі (основна група) після лікування
АЛТ, ммоль/(год·л)	$0,58 \pm 0,11$	$1,18 \pm 0,26^*$	$0,68 \pm 0,10^{\#}$
АСТ, ммоль/(год·л)	$0,36 \pm 0,81$	$0,84 \pm 0,09^*$	$0,48 \pm 0,07^{\#}$
ЛФ, МО/л	$152 \pm 11,3$	$268,4 \pm 12,4^*$	$198,9 \pm 13,7^{\#}$
ГГТП, МО/л	$48,1 \pm 3,92$	$104,31 \pm 7,9^*$	$66,35 \pm 2,8^{\#}$
Холестерин, ммоль/л	$4,47 \pm 0,26$	$7,7 \pm 0,3^*$	$5,85 \pm 0,22^{\#}$

Примітка. * Різниця між показниками осіб контрольної та основної груп достовірна ($P < 0,05$);

$^{\#}$ різниця між показниками хворих основної групи до та після лікування достовірна ($P < 0,05$).

призначенні УДХК у дозі 13—15 мкг/кг на добу вона стає основним складовим компонентом жовчі (48%), викликає не тільки кількісні, а й якісні зміни складу жовчі хворого, зумовлюючи реалізацію низки лікувальних властивостей препарату. Накопичені на сьогодні дані дають змогу згрупувати їх таким чином:

- антихолестатичний (пригнічення надходження токсичних жовчних кислот у жовч за рахунок конкурентного захоплення рецепторами у здухвинній кишці та стимуляції екзоцитозу в гепатоцитах);
- холеретичний (індукція гідрокарбонатного холерезу, що посилює виведення гідрофобних жовчних кислот до кишечника);
- цитопротекторний (відновлення структури гепатоцитів за рахунок вбудовування УДХК у фосфоліпідний шар клітинної мембрани, що забезпечує стабілізацію останньої і підвищує її стійкість до ушкоджуючого впливу токсинів);
- гіпохолестеринемічний (зниження всмоктування холестерину у кишечнику, його синтезу у печінці та екскреції в жовч);
- літолітичний (зниження літогенності жовчі внаслідок формування рідких кристалів з молекулами холестерину, запобігання утворенню та розщепленню холестеринових каменів);
- імуномодулювальний та антиапоптичний;
- антифібротичний та антиоксидантний (пригнічення активності зірчастих ретикулоендотеліоцитів, перисинусоїдального колагеноутворення, зниження вивільнення цитохрому С, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, зменшення вмісту ТБК-реактантів, що є активаторами фіброгенезу). Порушення обміну сполучної тканини, утворення і накопичення колагену в паренхімі печінки належать до головних чинників прогресування захворювань печінки. За результатами сучасних досліджень, порушення обміну сполучної тканини та колагеноутворення спостерігають у більшості хворих на псоріаз [10].

Як засіб патогенетичної терапії УДХК призначають при токсичних ураженнях печінки, в тому числі викликаних вживанням ліків, алкогольних гепатитах, при рефлюксній хворобі, внутрішньопечінковому холестазі вагітних, муковісцидозі з метою профілактики ЖКХ.

Враховуючи те, що одним із завдань дослідження було вивчення впливу патології органів травлення на характер перебігу хронічних дерматозів, усіх пацієнтів перед проведенням лікування розподіляли у дві рівноцінні клінічні групи. За статтю, віком, клінічною картиною, тривалістю дерматозу та наявністю супутніх захворювань склад основної та порівняльної груп значно не відрізнявся.

Усього до I (основної) групи було включено 22 хворих. Хворі цієї групи отримували комплексне лікування, що включало препарат «Урсофальк» по 2 капсули 1 раз на добу перед сном упродовж 1—2 міс на тлі базової терапії. Хворі II (порівняльної) клінічної групи, до якої ввійшли 20 пацієнтів, отримували загальноприйняте лікування (дезінтоксикаційна терапія, антигістамінні, седативні препарати, вітаміни, місцева терапія).

Терапевтичну ефективність лікування оцінювали за найближчими та віддаленими його результатами. При цьому враховували ступінь усунення клінічних

виявів дерматозу, зокрема термін до початку ремісії, та частоту рецидивів, зменшення чи зникнення ознак біліарної диспепсії, нормалізацію функціональних порушень печінки та їхню стабільність протягом диспансерного нагляду.

Внаслідок комплексного лікування регрес клінічних ознак захворювання швидше відбувався у хворих основної групи. Вже на 4-ту добу терапії нових елементів висипки не спостерігалось, значно зменшувалися кількість лусочок, гіперемія та інфільтрація у вогнищах ураження; свербіж зник на 6-ту добу від початку лікування. У хворих на псоріаз внаслідок лікування індекс PASI знизився на 60—75%. У 10 (76,9%) хворих основної групи (атопічний, себорейний дерматит, мікробна екзема) спостерігалось клінічне одужання проти 5 (45,5%) у порівняльній групі.

Крім того, у всіх хворих спостерігалось поліпшення загального стану, відновлення апетиту, зникали диспептичні явища, біль у правому підбер'ї, усувалися вияви астено-вегетативного синдрому — хворі переставали скаржитися на головний біль, слабкість, підвищену стомлюваність, психоемоційну лабільність.

Під час вивчення динаміки біохімічних показників було показано, що у хворих основної групи знизилися показники активності трансаміназ (АЛТ та АСТ), ГГТП, ЛФ, рівень холестерину (табл. 2). У хворих з мікрохолелітіазом та ЖКХ через 2 міс від початку лікування спостерігалось зникнення біліарного сладжу та повне розщеплення мікролітів у ЖМ. За даними УЗД, у 3 з 6 хворих на ЖКХ відбулося розщеплення каменів. Також у 16 (72,7%) з 22 хворих спостерігали нормалізацію розмірів печінки.

Небажаних реакцій чи ускладнень під час комплексної терапії з використанням препарату «Урсофальк» хворим на ХД не спостерігалось.

У хворих порівняльної групи регрес захворювань відбувався значно повільніше, в меншому обсязі, зниження індексу PASI було незначним, позитивної динаміки біохімічних показників практично не було.

Після закінчення лікування в стаціонарі хворі перебували на диспансерному обліку. Рецидиви спостерігалися у 4 (18,1%) хворих основної групи проти 10 (50%) хворих порівняльної групи.

Висновки

Таким чином, запропонований комплексний метод лікування з урахуванням супутньої патології, зокрема патології органів травлення, забезпечує значне підвищення ефективності лікування та зменшення частоти рецидивів. При цьому перевагами запропонованого способу є те, що після лікування усуваються диспептичні явища, астено-вегетативний синдром (хворі перестають скаржитися на головний біль, слабкість, підвищену стомлюваність, зниження фізичної та розумової працездатності, порушення сну, психоемоційну лабільність), нормалізуються функціональні порушення печінки.

Розроблений комплексний метод лікування можна призначати хворим як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах. Небажаних реакцій та ускладнень при призначенні комплексної терапії з використанням препарату «Урсофальк» хворим на ХД не зауважено.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Щербина М.Б. та ін. Варіанти розладів біліарної моторики в разі поєднання з іншими хворобами травної системи та їхній взаємозв'язок із функціональним станом вегетативної нервової системи // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 6 (20).— С. 38—45.
2. Литинська Т.О. Виявлення хелікобактерної інфекції у хворих на колівидне облісіння та комплексний метод терапії захворювання // Ліки України.— 1999.— № 6.— С. 53—55.
3. Степаненко В.І. та ін. Імуносупресивна терапія при atopічному дерматиті (Огляд сучасних літературних даних та обґрунтування перспективних напрямків подальших досліджень) // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1 (16).— С. 19—22.
4. Коржова Т.П. Терапія псоріазу з урахуванням клінічного перебігу дерматозу, процесів ліпопероксидації та при наявності ентеровірусної інфекції в організмі: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2002.— 20 с.
5. Некрасова Л. Кожные проявления внутренних болезней // Нувель естетик.— 2005.— № 1.— С. 90—100.
6. Камінський І.І. та ін. Застосування «Креону 25000» у комплексному лікуванні atopічного дерматиту у хворих з супутньою гастроентерологічною патологією // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 2 (21).— С. 54—60.
7. Ромененко В.Н., Ромененко К.В. «Ливолин-форте» в комплексном лечении больных псориазом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3 — С. 121.
8. Sass W. Урсодезоксихолевая кислота — эффективное средство лечения холестатических заболеваний печени и вирусного гепатита С // Сучасна гастроентерол. та гепатол.— № 1.— 2000.— С. 69 — 71.
9. Наадинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // Consilium medicum.— 2003.— № 6.— С. 318—322.
10. Пустова Н.О. Процеси колагенотворення у хворих на псоріаз та лікування виявлених змін: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2005.— 18 с.
11. Lanzini A., Northfield T. Effect of ursodeoxycholic acid on biliary lipid coupling and on cholesterol absorption during fasting and eating in subjects with cholesterol gallstones // Gastroenterology.— 1988.— Vol. 95.— P. 408—416.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Т.А. Литинская

Большинство хронических дерматозов протекают на фоне заболеваний органов пищеварения, в частности патологии гепатобилиарной системы. Разработанный комплексный метод лечения включает применение препарата «Урсофальк» на фоне базовой терапии, что позволяет значительно повысить эффективность терапии и снизить количество рецидивов у больных хроническими дерматозами. При этом дополнительным преимуществом предложенного способа лечения является то, что у пациентов после лечения устранялись диспепсические явления, астено-вегетативный синдром.

NEW ASPECTS IN THE THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC DERMATOSES BASED ON THE URSODEOXYCHOLIC ACID

T.O. Litynska

The majority of chronic dermatoses proceed on a background of the digestive organs diseases, in particular, pathology of hepato-biliary system. The use of Ursofalk along with the basic therapy allows to increase considerably the therapy efficiency and to decrease the rate of disease recurrences in patients with chronic dermatoses. Moreover, another advantage of the method proposed is the fact that after the treatment dyspeptic features and asthenovegetative syndrome were eliminated.