

УДК 616.5-002056.3-08

«ГИСТАФЕН» В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ

Л.Д. Калюжная, Э.А. Мурзина, Н.В. Турик, Н.И. Савкина

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика, Киев

Ключевые слова: аллергодерматозы, атопический дерматит, «Гистафен».

Одной из наиболее актуальных проблем дерматовенерологии является проблема аллергодерматозов. В последние десятилетия существенно участились аллергические заболевания кожи. Распространенность аллергодерматозов, недостаточная эффективность предлагаемой терапии обуславливают создание новых препаратов, которые прямо или опосредованно влияют на разные стадии патологического процесса путем воздействия на медиаторные системы. Как отличительную клиническую особенность аллергодерматозов можно отметить ощущение постоянного или приступообразного зуда, что, в первую очередь, оправдывает использование в стандартах лечения антигистаминных препаратов [3, 4].

При аллергодерматозах происходит дегрануляция тучных клеток и базофилов, когда две связанные с мембраной клеток молекулы IgE соединяются с антигеном. Это вызывает развитие сложной цепи биохимических событий, конечным результатом которых является высвобождение внутриклеточных медиаторов воспаления. Выделение гистамина, гепарина и других биологически активных веществ приводит к острым иммунным реакциям немедленного типа. Эти медиаторы затем воздействуют на органы-мишени.

Аллергический дерматит возникает у больных с повышенной чувствительностью к определенному аллергену. В патогенезе контактной чувствительности участвуют механизмы гиперчувствительности как замедленного, так и немедленного типов. В развитии контактной чувствительности большое значение имеет также состояние нервной и эндокринной систем. На поверхности тучных клеток и базофилов фиксируются иммунные комплексы. Считают, что экзематозный процесс развивается в результате комплексного воздействия нейроаллергенных, эндокринных, обменных и экзогенных факторов. Экзогенными триггерными факторами могут быть химические, биологические агенты, бактериальные аллергены, физические факторы, медикаменты и пищевые продукты. Моновалентная аллергия, которая характерна на первом этапе развития экземы, со временем переходит в поливалентную. При экземе отмечается подавление функциональной активности Т-супрессоров и уменьшение количества Т-хелперов. Формирование экземы вследствие генетической предрасположенности, зависящей от присутствия в лимфоцитах гена иммунного ответа, создает предпосылки для наследования ее в последующих поколениях.

При микробной экземе антигенные свойства пиококковой флоры патогенных грибов обуслав-

ливают возникновение сенсibilизации кожи. Она формируется и к стрептококку и стафилококку. Развитию сенсibilизации к микробному антигену способствуют нейроэндокринные и обменные нарушения, изменения иммунитета.

Согласно современной трактовке, атопический дерматит (АД) — наследственное заболевание с хроническим течением, определенной возрастной динамикой, характеризуется экзематозными и лихенифицированными высыпаниями, аномалиями клеточного иммунитета в коже с дисрегуляцией Т-клеточного звена и гиперчувствительностью к иммунным и неиммунным стимулам. Изменения в гепатобилиарной системе могут вызывать нарушение ферментативного расщепления пищевых компонентов в процессе кишечного переваривания, что служит дополнительным фактором сенсibilизации. Среди ингаляционных факторов обострения АД отмечают домашнюю пыль, акарофауну, пыльцу цветущих растений, гниль, перхоть человека и животных. Особое место в течении АД занимают бактериальные, грибковые и медикаментозные аллергены.

Этиология заболевания четко не выяснена, но бесспорными остаются влияние генетической основы и триггерных факторов окружающей среды [7].

В последние годы выявлены специальные фрагменты генного материала и хромосомы — так называемые эпитопы, ответственные за генетическую склонность к атопической патологии. Ведущая роль в развитии АД принадлежит IgE-опосредованным реакциям. У больных АД отмечается активация синтеза и секреции противовоспалительных цитокинов — интерлейкинов: интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-5 (ИЛ-5) и интерлейкина-13 (ИЛ-13). ИЛ-4 угнетает продукцию гамма-интерферона и способствует повышенному синтезу IgE. ИЛ-5 стимулирует дифференцировку и эндотелиальную адгезию эозинофилов. Соотношением уровня этих цитокинов определяется характер кожного воспаления. ИЛ-13 повышает синтез IgE. У больных АД выявлена чрезмерная экспрессия интерлейкина-10 (ИЛ-10) не только в атопических очагах поражения кожи, но также и в периферической иммунной системе после специфической митогенной стимуляции. Важную роль в патогенезе АД имеют нейропептиды, лейкотриены, эозинофилы, базофилы, кератиноциты, тучные клетки, нарушение кожного барьера. В хронических очагах поражения кожи у больных с атопией количество тучных клеток существенно увеличено и еще больше повышается при экспозиции к атопенам. Тучные клетки выделяют при дегрануляции важные

для аллергического воспаления вещества — серотонин, простагландин E₂, гистамин [2, 5, 6].

В стандарты лечения аллергодерматозов традиционно входят антигистаминные препараты. Большинство из них являются конкурентными ингибиторами гистамина. Они противоборствуют с гистамином за рецепторы на органах-мишенях. Фармакологические эффекты антигистаминных препаратов можно подразделить на антигистаминные, седативные, местноанестезирующие и антихолинергические. Антигистаминная активность препаратов блокирует действие гистамина на сосудистую систему (повышение проницаемости капилляров, расширение сосудов, сужение посткапиллярных венул). Антигистаминные препараты также снимают кожный зуд [1, 5].

В настоящем исследовании изучена клиническая и патогенетическая эффективность препарата «Гистафен» (сехифенадин) производства латвийской компании «Олайнфарм». По фармакологическим свойствам «Гистафен» относится к блокаторам H₁-рецепторов гистамина, являясь при этом и антагонистом серотонина. Эта сторона фармакодинамики «Гистафена» достаточно принципиальна, так как при обострении аллергодерматозов из тучных клеток высвобождается значительное количество серотонина. А при атопическом дерматите и экземе повышение содержания серотонина в крови происходит, кроме того, за счет снижения способности ферментных систем организма инактивировать серотонин. Серотонин же усиливает повреждающее действие гистамина, брадикинина, простагландинов, что способствует ощущению зуда.

Сотрудники кафедры дерматовенерологии НМАПО имени П.Л. Шупика на базе Киевской клинической городской дерматовенерологической больницы провели исследование применения препарата «Гистафен» в комплексной терапии зудящих дерматозов.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находился 31 больной зудящими дерматологическими заболеваниями в возрасте от 18 лет до 71 года: с атопическим дерматитом — 8, с микробной экземой — 8, с экземой — 3, с аллергическим дерматитом — 7, с дисгидротической экземой — 3. Средний возраст пациентов — (39,06 ± 4,41) года. Женщин среди больных исследуемой группы было 13, мужчин — 18.

Наряду с традиционной терапией (дезинтоксикационные препараты, витамины, биогенные стимуляторы, наружная терапия) пациенты получали препарат «Гистафен» по 1 таблетке (50 мг) 3 раза/сут 7—10 дней.

Помимо осмотра кожи и видимых слизистых оболочек, всем пациентам проведено общеклиническое обследование: общий анализ крови, мочи, анализ кала на яйца и членики гельминтов, определено содержание сахара в крови. По показаниям пациенты были проконсультированы гастроэнтерологом, оториноларингологом, стоматологом, эндокринологом, окулистом. У ряда больных проводили фиброгастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиографию. Эффективность применения препарата «Гистафен» оценивали по изменению показателей Т-клеточного иммунитета, для чего проведено иммунологическое исследование крови до и после лечения. Показатели Т-системы оценивали методом фенотипирования лимфоцитов в тестах розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами (CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры)) (Украина).

Для оценки тяжести течения дерматоза при первичном осмотре и в динамике наблюдения за больными определяли признаки, характеризующие интенсивность кожного процесса (объективные симптомы): эритема (гиперемия); отек/образование папул; мокнутие/корки; экскориации; лихенификация; сухость кожи. С целью характеристики субъективных симптомов оценивали состояние зуда и нарушение сна по 10-балльной системе (0—10) до применения препарата «Гистафен» и после лечения.

Результаты и их обсуждение

Терапевтический эффект на фоне применения «Гистафена» у подавляющего большинства пациентов начал проявляться в первые 4—5 дней лечения. Отмечался регресс островоспалительных высыпаний, исчезала эритема, уменьшались инфильтрация и явления лихенификации, нормализовался сон, угасал зуд, в результате чего снижалось количество экскориаций.

В процессе лечения субъективные показатели изменились следующим образом (табл. 1). Состояние интенсивного зуда (6—8 и 9—10 баллов) и значительного нарушения сна до лечения отмечали 7 и 9 пациентов соответственно, после применения препарата «Гистафен» 25 пациентов отметили практически здоровый сон (0—2 балла) и только 5 — незначительное нарушение сна (3—5 баллов). После применения «Гистафена» незначительный зуд сохранился у 14 пациентов, у 16 отмечался только периодически. Всего лишь у одного пациента сохранялся зуд в результате комплексного лечения, однако при этом нормализовался сон.

Средние показатели нарушения сна до лечения у

Таблица 1. Оценка субъективных показателей до и после применения препарата «Гистафен»

Субъективный показатель		Баллы			
		0—2	3—5	6—8	9—10
До лечения	Нарушение сна	11	11	7	2
	Зуд	6	18	6	1
После лечения	Нарушение сна	25	5	1	—
	Зуд	16	14	—	1

больных зудящими дерматозами составили $3,84 \pm 0,80$, а после лечения — $1,21 \pm 0,65$ ($P < 0,05$). Показатели оценки наличия зуда до лечения в среднем составили $5,38 \pm 0,62$, а после лечения — $2,86 \pm 0,73$ ($P < 0,05$).

При оценке иммунологического статуса выявили следующие изменения (табл. 2). До лечения абсолютное количество CD3 у пациентов с аллергодерматозами составляло $(1024 \pm 61,30) \cdot 10^9/\text{л}$, относительное — $(48,11 \pm 3,29) \%$. После комплексного лечения с применением препарата «Гистафен» относительное количество CD3 снизилось до $(900,20 \pm 77,34) \cdot 10^9/\text{л}$, или $(39,1 \pm 2,66) \%$.

В результате комплексного лечения с применением препарата «Гистафен» абсолютное и относительное количество CD4 уменьшилось примерно на 30%, а количество CD8 незначительно увеличилось, что привело к нормализации иммунорегуляторного индекса, т. е. показателей Т-клеточного иммунитета. До лечения его значение почти приравнивалось к двум ($1,84 \pm 0,02$), а после применения «Гистафена» этот показатель в среднем составил $1,12 \pm 0,07$.

Также в результате лечения количество ЦИК снизилось почти в 2 раза — до $0,155 \pm 0,02$.

Выводы

Суммируя результаты клинического наблюдения за больными (объективные симптомы) и субъективные данные пациентов, можно сделать вывод, что включение препарата «Гистафен» в комплексную терапию больных зудящими дерматозами позволило добиться клинической ремиссии у 14 (45,16%) пациентов, значительного улучшения — у

Таблица 2. Изменение иммунологических показателей в результате лечения с применением препарата «Гистафен» ($n = 31$)

Показатель	До лечения	После лечения
CD3, %	$48,11 \pm 3,29$	$39,10 \pm 2,66^*$
CD3, $\cdot 10^9/\text{л}$	$1024,00 \pm 61,30$	$900,20 \pm 77,34$
CD4, %	$31,33 \pm 2,27$	$21,10 \pm 1,29^*$
CD4, $\cdot 10^9/\text{л}$	$692,07 \pm 45,41$	$489,09 \pm 20,56^*$
CD8, %	$17,78 \pm 1,80$	$19,10 \pm 1,70$
CD8, $\cdot 10^9/\text{л}$	$392,76 \pm 36,01$	$442,74 \pm 27,09$
CD4/CD8	$1,84 \pm 0,02$	$1,12 \pm 0,07^*$
ЦИК	$0,258 \pm 0,04$	$0,155 \pm 0,02^*$

Примечание.* Достоверно ($P < 0,05$) отличаются от аналогичных показателей до лечения.

10 (32,26%), улучшения — у 6 (19,35%). И только один больной с микробной экземой оценил свое состояние как неизменившееся.

Таким образом, клинические наблюдения и оценка иммунологического статуса у больных с аллергодерматозами подтвердили эффективность препарата «Гистафен» и позволили рекомендовать его применение в комплексной терапии этой группы дерматозов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Елисютина О.Г., Фегенко Е.С., Фегоскова Т.Г., Латышева Т.В. Опыт применения сехифенадина (гистафена) в комплексной терапии atopического дерматита и хронической рецидивирующей крапивницы // Рос. аллерго. журн.— 2003.— № 3.— С. 3—7.
2. Cousin E., Vincent L., Sauret V. et al. Immunology of atopical dermatitis // From atopical dermatitis to asthma.— Expansion Scientifique Française, 2002.— P. 37—46.
3. Holm E., Esmann S., Jemec G. Parent gender and assessment of infant life quality // JEADV.— 2006.— 20 (3).— P. 274—276.
4. Johansson S.G.O., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature

Committee of the World Allergy Organization. October 2003 // J. Allergy Clin. Immunol.— 2004.— 113.— P. 832—836.

5. Leung D. Pathogenesis of atopical dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol.— 1999.— 104 (1).— P. 99—108.
6. Mohrenschlagen M., Darsow U., Schnopp C., Ring J. Atopical eczema: what's new? // JEADV.— 2006.— 20 (5).— P. 503—513.
7. Olsen A.B., Ellingsen A.R., Fischer H. et al. Atopical dermatitis and associations to birth factors // BMJ.— 1997.— 314.— P. 1003—1008.
8. Rudkliff D. Atopical dermatitis // Treatment of skin disease.— Mosby, 2002.— P. 58—64.
9. Sebok B., Schneider I., Harangi F. Familial and environmental factors influencing atopical dermatitis in childhood // JEADV.— 2006.— 20 (4).— P. 418—422.

«ГИСТАФЕН» У ЛІКУВАННІ АЛЕРГОДЕРМАТОЗІВ

Л.Д. Калюжна, Е.О. Мурзина, Н.В. Турик, Н.І. Савкина

Наведено результати клінічного дослідження нового антигістамінного препарату «Гистафен» у 31 хворого на алергодерматози. Препарат має антиексудативний та протисвербіжний ефект. «Гистафен» добре переносять хворі.

HISTAFEN IN THE TREATMENT OF ALLERGODERMATOSES

L.D. Kalusnaya, E.A. Murzina, N.V. Turik, N.I. Savkina

Results of the clinical study of a new antihistaminic medicine Histafen in 31 patients with allergodermatosis are presented. This medicine has marked antiexudative and good antipruritic effect. Histafen is well tolerated by patients and has no side effects.