

УДК 616.5-002-036.12+616.36+616-08:33/.34

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, мікрохолелітаз, біохімічні показники, урсодезоксихолева кислота, «Урсофальк».

Особливістю стану здоров'я населення останніми роками є формування поліморбідного та полісистемний характер ураження організму [9]. В переважній більшості випадків спостерігається синдром взаємного обтяження, який значно знижує ефективність лікування і якість життя пацієнтів [3]. Феномен поліморбідності потребує нових підходів до обстеження та лікування таких хворих. Крім того, в кожному конкретному випадку лікарю слід вирішувати питання щодо тактики лікування і вибору препаратів, що дадуть змогу максимально підвищити ефективність терапії, знизити частоту рецидивів та уникнути небажаних реакцій і ускладнень під час та після лікування.

Незважаючи на значні досягнення медицини загалом і дерматології зокрема, кількість хворих з хронічними шкірними захворюваннями невинно зростає [2, 3, 8]. Крім того, спостерігається тяжчий перебіг цих хвороб 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 довкілля, 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 ініціювання та підтримання ХД у людини [1, 5, 7]. Найчастіше (понад 30% випадків) спостерігається така гастроентерологічна патологія, як біліарна диспепсія, що клінічно виявляється відчуттям дискомфорту, тяжкості, болем у правому підребер'ї, нудотою, відчуттям гіркоти в роті, погіршенням апетиту, метеоризмом, порушенням випорожнення. Біліарна диспепсія може бути наслідком як органічної біліарної патології (жовчнокам'яна хвороба, хронічний холецистит), так і функціональних порушень (дисфункція жовчного міхура або сфінктера Одді), 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 із системою травлення.

З наведеного випливає потреба розроблення нових і вдосконалення існуючих методів комплексної терапії хворих на ХД, з урахуванням патології органів травлення, що дасть змогу підвищити ефективність лікування, а також знизити частоту рецидивів.

Матеріали і методи дослідження

На кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом проблем СНІДу НМУ імені О.О. Богомольця було обстежено і проліковано 42 хворих на ХД, серед яких псоріаз діагностовано у 18 (42,8%), себорейний дерматит — у 8 (19,1%), атопічний дерматит — у 4 (9,5%), свербіж шкіри — у 4 (9,5%), мікробну екзему — у 8 (19,1%) випадках. Вік хворих — 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 становили групу контролю. Анамнестично уточнювали дані стосовно тривалості хвороби, можливих причин і обставин, які передували її виникненню та розвитку, перенесених і супутніх захворювань, а також щодо наявності чи відсутності ремісій, зважали на побутові умови життя і праці хворих, режим та характер харчування. Слід зазначити, що 6 (14,3%) хворих зловживали алкоголем.

За характером клінічного перебігу вульгарний псоріаз діагностовано у 14 (77,8%) пацієнтів, артропатичний — у 4 (22,2%); в усіх випадках була стадія прогресування процесу, осінньо-зимовий тип. Клінічний стан хворих на псоріаз оцінювали за допомогою індексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index). У хворих з іншими ХД (атопічний, себорейний дерматити, мікробна екзема) патологічний процес мав поширений характер, з притаманними для цих хвороб об'єктивними та суб'єктивними (свербіж шкіри) клінічними ознаками.

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

Результати та їхнє обговорення

На підставі даних клініко-лабораторних обстежень із залученням суміжних фахівців у 42 (100%) хворих на ХД діагностовано супутні хронічні захворювання, переважно органів травлення, причо-

му досить часто реєстрували кілька нозологічних форм, тобто спостерігалася мікс-патологія (табл. 1).

У 24 (57,1%) пацієнтів була гепатомегалія: печінка пальпувалася на 1,5—2 см нижче від реберної дуги, мала м'яку чи помірно ущільнену консистенцію; в інших випадках печінка пальпувалася біля краю реберної дуги. За даними УЗД органів черевної порожнини, у 19 (45,3%) хворих виявлено ознаки стеатогепатозу (збільшення розмірів та дифузне підвищення ехогенності печінки, бідність судинного малюнку). Мікрохолелітаз діагностовано у 23 (54,8%) пацієнтів на підставі виявленого під час УЗД біліарного сладжу і мікролітів діаметром 1—3 мм. Крім того, у 6 (14,3%) хворих було встановлено жовчнокам'яну хворобу. Вони, як правило, скаржилися на поганий загальний стан, погіршення апетиту, диспепсичні явища, біль у правому підребер'ї.

Під час дослідження морфології периферійної крові в більшості хворих вміст еритроцитів, гемоглобину і лейкоцитів був у межах норми.

Дослідження сечі (загальний аналіз) не виявило патологічних відхилень, що вказували б на патологію сечовивідної системи.

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

За результатами біохімічного дослідження крові, вміст загального білка суттєво не змінювався, про-

те спостерігалася тенденція до зниження кількості альбумінів та підвищення гаммаглобулінів, помірна гіпербілірубінемія (за рахунок прямої фракції). Цитолітичний та холестатичний синдроми виявлено на підставі значного (більше ніж удвічі) підвищення активності АлАТ та АсАТ, ГГТП, ЛФ та вмісту холестерину в сироватці крові (табл. 2).

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

З огляду на значну кількість пацієнтів із супутньою біліарною диспепсією, зокрема дисфункцією жовчного міхура, мікрохолелітазом, жовчнокам'яною (ЖКХ) та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою патогенетично обґрунтованим є включення в комплексне лікування хворих на ХД препаратів, які сприяють усуненню холестази, метаболічних порушень у гепатоцитах, мікрохолелітазу на тлі базової терапії. Проте фармацевтичний ринок, попри всю свою різноманітність, пропонує надзвичайно мало лікарських засобів, здатних зменшувати вияви холестази, і ще менше препаратів, ефективних при ЖКХ, що могли б розчиняти холестеринові камені жовчного міхура та протоків. Більшість із 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 урсодезоксихоле-

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

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

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

Показник	Контрольна група	Основна група до лікування	Основна група після лікування
АлАТ, ммоль/(год·л)	0,58 ± 0,11	1,18 ± 0,26*	0,68 ± 0,10#
АсАТ, ммоль/(год·л)	0,36 ± 0,81	0,84 ± 0,09*	0,48 ± 0,07#
ЛФ, МО/л	152 ± 11,3	268,4 ± 12,4*	198,9 ± 13,7#
ГГТП, МО/л	48,1 ± 3,92	104,31 ± 7,9*	66,35 ± 2,8#
Холестерин, ммоль/л	4,47 ± 0,26	7,7 ± 0,3*	5,85 ± 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),

M — середнє значення; m — стандартна похибка середнього значення.

вої кислоти (УДХК), ефективність та безпечність яких доведено результатами кількох контрольованих рандомізованих досліджень [4, 10, 11].

УДХК — це третинна гідрофільна нетоксична жовчна кислота, частка якої становить приблизно 3% загального пулу жовчних кислот людини, що має надзвичайно широкий спектр лікувальних ефектів. У разі призначення УДХК у дозі 13—15 мг/ (кг·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 ефекти препарату таким чином:

- антихолестатичний (пригнічення надходження токсичних жовчних кислот у жовч за рахунок конкурентного захвату рецепторами у здухвинній кишці та стимуляції екзоцитозу в гепатоцитах);
- холеретичний (індукція бікарбонатного холерезу, що підсилює виведення гідрофобних жовчних кислот до кишечника);
- цитопротекторний (відновлення структури гепатоцитів за рахунок вбудовування УДХК в фосфоліпідний шар клітинної мембрани, що забезпечує її стабілізацію і підвищує стійкість до ушкоджувального впливу токсинів);
- гіпохолестеринемічний (зниження всмоктування холестерину в кишечнику, його синтезу в печінці та екскреції у жовч);
- літолітичний (зниження літогенності жовчі внаслідок формування рідких кристалів з молекулами холестерину, запобігання утворенню та розщепленню холестеринових каменів);
- імуномодулювальний та антиапоптотичний;
- антифібротичний та антиоксидантний (пригнічення активності зірчастих ретикулоендотеліоцитів, перисинусоїдального колагеноутворення, зниження вивільнення цитохрому С, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, зменшення вмісту ТБК-реактивних, що є активаторами фіброгенезу). Порушення обміну сполучної тканини, утворення і накопичення колагену в паренхімі печінки вважають головними чинниками прогресування захворювань печінки. За результатами сучасних досліджень, порушення обміну сполучної тканини та колагеноутворення спостерігається у більшості хворих на псоріаз [6].

Як засіб патогенетичної терапії УДХК призначають при токсичних ураженнях печінки, зокрема викликаних уживанням ліків, алкогольних гепатитах, при рефлюксній хворобі, внутрішньопечінковому холестази вагітних, муковісцидозі з метою профілактики ЖКХ.

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

Загалом до першої (основної) групи було включено 22 хворих. Їм призначено комплексне лікування, що включало препарат «Урсофальк» по 2 капсули 1 раз/добу перед сном протягом 1—2 міс на тлі

базової терапії. Хворі другої (порівняльної) клінічної групи, до якої увійшли 20 пацієнтів, отримували загальноприйняте лікування (дезінтоксикаційна терапія, антигістамінні, седативні препарати, вітаміни, місцева терапія).

Терапевтичну ефективність терапії оцінювали за найближчими та віддаленими результатами. 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.

У результаті комплексного лікування клінічні ознаки хвороби скоріше регресували в основній групі. Вже на 4-ту добу терапії нових елементів висипки не спостерігали, значно зменшувалися кількість лусочок, гіперемія та інфільтрація у вогнищах ураження; свербіж зник на 6-ту добу від початку лікування. У хворих на псоріаз після лікування індекс PASI знизився на 60—75%. У 10 (76,9%) пацієнтів основної групи (атопічний, себорейний дерматит, мікробна екзема) настало клінічне одужання проти 5 (45,5%) в порівняльній групі.

Крім того, в усіх хворих поліпшилися загальний стан, апетит, зникли диспепсичні явища, біль у правому підребер'ї, усунулися вияви астено-вегетативного синдрому — хворі перестали скаржитися на головний біль, слабкість, підвищену стомлюваність, психоемоційну лабільність.

Вивчення динаміки біохімічних показників засвідчило у хворих основної групи зниження показників активності трансаминаз (АлАТ та АсАТ), ГГТП, ЛФ, рівня холестерину (див. табл. 2). У хворих з мікрохолелітазом та ЖКХ через 2 міс від початку лікування зникав біліарний склад та повністю розщеплювалися мікроліти в жовчному міхурі. За даними УЗД у 3 із 6 хворих на ЖКХ розщепилися камені. Також у 16 (72,7%) із 22 хворих нормалізувалися розміри печінки.

Небажаних реакцій або ускладнень унаслідок призначення комплексної терапії з використанням препарату «Урсофальк» у хворих на ХД не спостерігали.

У хворих порівняльної групи хвороба регресувала значно повільніше, в меншому обсязі, зниження індексу PASI було незначним, позитивної динаміки біохімічних показників практично не простежувалося.

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

Висновки

Запропонований комплексний метод лікування хворих на ХД з урахуванням супутньої патології, зокрема патології органів травлення, забезпечує значне підвищення ефективності лікування та зменшення частоти рецидивів. Перевагами запропонованого способу є те, що усуваються диспепсичні явища, астено-вегетативний синдром (хворі перестають скаржитися на головний біль, слабкість, підвищену стомлюваність, зниження фізичної та розумової працездатності, порушення сну, психо-

емоційну лабільність), нормалізуються функціональні порушення печінки.

Розроблений комплексний метод лікування можна призначати хворим як у стаціонарних, так і в ам-

булаторних умовах. Небажаними реакціями та ускладненнями комплексна терапія з використанням препарату «Урсофальк» у хворих на ХД не супроводжувалася.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. 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.
3. Литинська Т.О. Виявлення хелікобактерної інфекції у хворих на коловидне облісіння та комплексний метод терапії захворювання // Ліки України.— 1999.— № 6.— С. 53—55.
4. Наадинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // Consilium medicum.— 2003.— № 6.— С. 318—322.
5. Некрасова Л. Кожные проявления внутренних болезней // Нувель эстетик.— 2005.— № 1.— С. 90—100.
6. Пустова Н.О. Процеси колагеноутворення у хворих на псоріаз та лікування виявлених змін: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2005.— 18 с.
7. Ромененко В.Н., Ромененко К.В. «Ливолин-форте» в комплексном лечении больных псориазом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3 — С. 121.
8. 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.
9. 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.
10. Sass W. Урсодезоксихолевая кислота — эффективное средство лечения холестатических заболеваний печени и вирусного гепатита С // Сучасна гастроентерол. гепатол.— № 1.— 2000.— С. 69—71.
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 // Gastroenterol.— 1988.— Vol. 95.— P. 408—416.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ 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. Преимущество такого лечения состоит в том, что у пациентов устраняются диспепсические явления и астено-вегетативный синдром.

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

T.O. Litynska

The majority of chronic dermatoses proceed on a background of diseases of the digestive organs (pathology of hepato-biliary system). Application 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 astheno-vegetative syndrome were eliminated.