

УДК 616.517-06:616.36]-08

## ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДЕРМАТОЗИ З УРАХУВАННЯМ ПАТОЛОГІЇ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

*Т.О. Литинська*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

**Ключові слова:** хронічні дерматози, гепатобіліарна система, аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза, лужна фосфатаза, гамма-глутамілтранспептидаза, холестерин, «Гептрал».

Загальновідомо, що переважна більшість хронічних дерматозів протікає на тлі патології органів травлення [4, 11].

В останні роки з'явилася низка праць, присвячених ролі патології шлунково-кишкового тракту, зокрема гелікобактерної (*H. pylori*) інфекції, в патогенезі деяких хронічних дерматозів, таких як хронічний червоний вовчак, розацеа, демодекс, дерматит періоральний, колоподібне облісіння, хронічна кропив'янка [1, 5, 9]. Згідно з літературними даними та результатами досліджень, проведених на кафедрі шкірних та венеричних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця [5, 9], у 80% хворих діагностується супутня патологія органів травлення, зокрема *H. pylori*-залежні захворювання. Наявність гелікобактерної інфекції шлунка зумовлює більш тяжкий перебіг захворювання та високу частоту рецидивів. Разом з цим у хворих на хронічні дерматози спостерігається значне зростання захворювань гепатобіліарної системи.

Печінка є головним бар'єром на шляху всіх чужорідних речовин, що потрапляють до організму, вона виконує важливу метаболічну функцію: регулює концентрацію більшості метаболітів у крові і підтримує їх динамічну рівновагу. В печінці відбувається вуглеводний, білковий та ліпідний обмін речовин, зокрема розпад та синтез тригліцеридів, транспортних форм ліпідів, синтез холестерину, фосфоліпідів [13]. Порушення цих процесів призводить до біохімічних, патофізіологічних та патологоанатомічних змін печінки. Це може бути зумовлено дією токсинів, ліків, алкоголю, інфекційних, вірусних агентів, аутоімунних, метаболічних чи генетичних факторів. У хворих на хронічні дерматози, насамперед псоріаз, часто спостерігаються порушення білоксинтезуючої функції печінки, дисліпідемія, зміна рівня холестерину, білірубину, які є проявом патологічних змін структури та функціональних порушень печінки [3, 6—8]. Крім того, зростання кількості випадків тяжких форм хронічних дерматозів, резистентних до лікування, з частими рецидивами вимагають від лікаря-дерматолога призначення великої кількості лікарських препаратів, які зазвичай мають гепатотоксичну дію.

Таким чином, оптимізація терапії хворих на хронічні дерматози є актуальним завданням, що забезпечить підвищення ефективності лікування, зменшення частоти рецидивів, нормалізацію і профі-

лактику функціональних порушень печінки, зниження ризику розвитку побічних ефектів при застосуванні системного лікування.

Для усунення метаболічних порушень у гепатоцитах, стимуляції дезінтоксикаційної, білоксинтезуючої та пігментної функції печінки, патогенетично обґрунтованим є включення в комплексне лікування хворих на хронічні дерматози гепатопротекторів.

### Матеріали та методи дослідження

На кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом проблем СНІДу НМУ ім. О.О. Богомольця було обстежено і проліковано 63 хворих на хронічні дерматози (з них псоріаз було діагностовано у 53 пацієнтів, атопічний дерматит — у 10) віком від 35 до 69 років, з них жінок — 23 (36,5%), чоловіків — 40 (63,5%). Термін захворювання — від 12 до 42 років. Анамнестично уточнювалися дані щодо тривалості захворювання, можливих причин і обставин, які передували його виникненню та розвитку, перенесених і супутніх захворювань, а також щодо наявності чи відсутності ремісій. Особливу увагу приділяли побутовим умовам життя і праці хворих, режиму та характеру харчування. Слід зазначити, що 16 (25,4%) пацієнтів зловживали алкоголем.

Усім хворим 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.

Статистичну обробку даних проводили з використанням критеріїв Фішера та Стьюдента.

### Результати та їхнє обговорення

За характером клінічного перебігу вульгарний псоріаз діагностовано у 40 (75,5%) хворих, артропатичний — у 7 (13,1%), ексудативний — у 3 (5,7%), псоріатричну еритродермію — у 3 (5,7%). У більшості випадків у хворих була стадія прогресування процесу, осінньо-зимовий тип захворювання. Клінічний стан хворих оцінювали за допомогою індексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

У хворих з атопічним дерматитом патологічний процес мав поширений характер, з локалізацією на шкірі обличчя, тулуба, кінцівок. На тлі гіперемії, інфільтрації спостерігалася значна кількість папул, екскоріацій, лусочок, вогнища ліхеніфікації (ко-

мірцева зона, ліктьова, колінна ямка). Суб'єктивно: свербіж.

На основі даних клініко-лабораторних обстежень пацієнтів із залученням суміжних фахівців (гастроентерологів, хірургів та ін.) у всіх хворих діагностовано супутні хронічні захворювання органів травлення, переважно з боку гепатобіліарної системи. Як правило, ці хворі скаржилися на поганий загальний стан, знижений апетит, диспепсичні явища, біль у правому підребер'ї. У 40 (63,5%) пацієнтів 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 них зафіксовано ознаки стеатогепатозу (збільшення розмірів та дифузне підвищення ехогенності печінки). У 15 (23,8%) пацієнтів було діагностовано стеатогепатит (з них у 10 — неалкогольну форму, у 5 — алкогольну), у 9 (14,3%) — жовчнокам'яну хворобу, у 21 (33,3%) — хронічний холецистоангіохоліт.

При дослідженні морфології периферичної крові у більшості хворих вміст еритроцитів, гемоглобіну і лейкоцитів був у межах норми.

При дослідженні сечі (загальний аналіз) не виявлено патологічних відхилень, які б свідчили про патологію сечовидільної системи.

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

При біохімічному дослідженні крові вміст загального білка істотно не змінювався, проте спостерігалася тенденція до зниження кількості альбумінів та підвищення — гамма-глобулінів, 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 холестерину в сироватці крові (таблиця).

Проте слід зазначити, що хронічні дерматози певний час можуть мати безсимптомний перебіг, коли єдиним проявом захворювання є порушення окремих біохімічних показників (рівень білірубину, холестерину, АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП). У зв'язку з цим патогенетично обґрунтованим є включення в комплексне лікування хворих на хронічні дерматози препарату «Гептрал».

«Гептрал» (адеметіонін) — препарат, відомий як гепатопротектор, має настільки широкий спектр дії, що може використовуватися в лікуванні різних захворювань — від серцево-судинних до депресії, поліартритів. Його універсальність зумовлена складом. «Гептрал» є активною формою незамінної амінокислоти метіоніну, який синтезується в печінці з метіоніну та аденозину в кількості 8 г/добу і міститься у всіх тканинах та рідинах організму, але при нераціональному харчуванні, зловживанні алкоголем, тривалому застосуванні ліків, інтоксикаціях його синтез порушується. Зниження рівня ендогенного адеметіоніну за цих станів зумовлено його участю в процесах дезінтоксикації. При захворюваннях печінки відбувається зниження в'язкості мембран унаслідок надмірного відкладення холестерину та порушення роботи білкових транспортних систем. Адеметіонін бере участь у синтезі фосфатидилхоліну — основного компоненту клітинних мембран гепатоцитів, який відіграє важливу роль у виведенні холестерину з жовчю, запобігає жировій інфільтрації печінки та утворенню холестеринових жовчних каменів у жовчному міхурі, поліпшує процеси перетравлення жирів у тонкій кишці [2, 10, 12, 14—17]. Він також бере участь у синтезі глутатіону і таурину, які відіграють головну роль у детоксикаційній функції печінки та є основними клітинними антиоксидантами, що робить його високоефективним при лікуванні хронічного панкреатиту [2].

«Гептрал», крім позитивного впливу на печінку, має антидепресивну, анальгезуючу дію, усуває синдром хронічного втомлення. Його призначають хворим з атеросклерозом, гіпертонічною хворобою. Важливим є позитивний вплив «Гептралу» на суглоби (протиартритна дія) завдяки його участі в синтезі глікозамінгліканів (мукополісахаридів), які

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

Показник	Норма	До лікування	Після лікування
АлАТ	$\leq 49$	$102,45 \pm 13,2$	$44,5 \pm 3,5^*$
АсАТ	$\leq 49$	$104,2 \pm 12,1$	$50,7 \pm 5,1^*$
ЛФ	50—250	$268,4 \pm 12,4$	$192,8 \pm 4,8^*$
ГГТП	10—50 (чоловіки) 8—35 (жінки)	$122,5 \pm 11,5$	$84,5 \pm 4,8^*$
Холестерин, ммоль/л	$< 5,2$	$7,84 \pm 0,15$	$5,38 \pm 0,11^*$

Примітка. \* Різниця між показниками до та після лікування достовірна ( $P < 0,05$ );

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

є основними структурними компонентами хрящів. На відміну від нестероїдних протизапальних препаратів при застосуванні «Гептралу» не спостерігається ускладнень при тривалому використанні.

Безпечність «Гептралу» доведена результатами двох мультицентрових (більш ніж на 250 хворих з хронічними дифузними захворюваннями печінки) та численних клінічних досліджень як в Україні, так і за кордоном [10, 15], на відміну від більшості гепатопротекторів, які є біологічно активними домішками чи препаратами рослинного походження. Абсолютна безпечність лікарських трав значно перебільшена. Встановлено, що більшість з них спричиняють небажані явища, зокрема гепатотоксичність [18].

Перед проведенням лікування всі хворі були розподілені на дві рівноцінні клінічні групи. За статтю, віком, клінічною картиною, тривалістю дерматозу та наявністю супутніх захворювань основна та контрольна група істотно не відрізнялися.

Хворі основної та контрольної груп отримували базову терапію, яка включала санацію вогнищ хронічної інфекції (у разі необхідності), дезінтоксикаційну терапію, антигістамінні, седативні препарати, сорбенти, вітаміни, місцеву терапію, фізіотерапевтичне лікування.

Хворим основної групи додатково призначали препарат «Гептрал» у два етапи: 1-й — по 400 мг в/в щодобово впродовж 10 діб, 2-й — по 400 мг двічі на добу per os впродовж 20 діб.

Терапевтична ефективність лікування оцінювалася на підставі найближчих та віддалених його результатів. При цьому враховували ступінь усунення клінічних проявів дерматозу, зокрема терміни початку ремісії та частоту рецидивів, нормалізацію функціональних порушень печінки та їх стабільність, зменшення ризику розвитку побічних ефектів при застосуванні системного лікування.

У результаті комплексного лікування у хворих основної групи швидше відбувався регрес клінічних ознак захворювання: на 5-ту добу терапії нових елементів висипки не спостерігалось, зменшилася кількість лусочок (пацієнти з вульгарним псоріазом, atopічним дерматитом), гіперемія та інфільтрація у вогнищах ураження, свербіж (хворі з ексудативною та еритродермічною формами псоріазу, atopічним дерматитом). По закінченні лікування інфільтрація була незначною і спостерігалася лише по периферії бляшок. У цій групі пацієнтів індекс PASI знизився на 60—75%. У хворих з артропатичною формою псоріазу, разом з регресом ви-

сипанням на шкірі, зменшився біль та запалення суглобів, спостерігалася тенденція до поліпшення їх функції. Крім того, у всіх пацієнтів зафіксовано поліпшення загального стану, відновлення апетиту, зникнення диспепсичних явищ, біль у правому підребер'ї, усунення проявів астеновегетативного синдрому — хворі перестали скаржитися на головний біль, слабкість, підвищену стомлюваність, психоемоційну лабільність.

При вивченні динаміки біохімічних показників у пацієнтів основної групи знизилися показники активності трансаміназ (АлАТ та АсАТ), ГГТП, ЛФ, рівень білірубину та холестерину (див. таблицю). За даними УЗД спостерігалася тенденція до нормалізації ехогенності та зменшення розмірів печінки.

У хворих контрольної групи регрес захворювання відбувався значно повільніше, зниження індексу PASI було незначним, позитивної динаміки біохімічних показників практично не спостерігалось.

Після закінчення лікування в стаціонарі хворі перебували на диспансерному обліку. Рецидиви спостерігалися у 2 (3,2%) пацієнтів основної групи проти 7 (11,1%) — контрольної.

Запропонований комплексний метод терапії з урахуванням супутньої патології, зокрема гепатобілярної системи, який передбачав використання препарату «Гептрал», забезпечує значне підвищення ефективності лікування та зменшення частоти рецидивів, нормалізацію і профілактику функціональних порушень печінки. При цьому до переваг запропонованого методу належить усунення диспепсичних явищ, астеновегетативного синдрому (хворі переставали скаржитися на головний біль, слабкість, підвищену стомлюваність, зниження фізичної та розумової працездатності, порушення сну, психоемоційну лабільність).

Розроблений комплексний метод лікування може призначатися хворим як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах. Крім високої ефективності, додатковими перевагами запропонованого методу є відсутність ускладнень.

Таким чином, позитивні результати клініко-лабораторних досліджень, отримані в результаті комплексного лікування хворих на хронічні дерматози з використанням препарату «Гептрал», дають підставу для більш масштабного його дослідження при інших дерматологічних захворюваннях, при яких призначення «Гептралу» дозволило б максимально підвищити ефективність терапії, знизити частоту рецидивів, зменшити обсяг лікарських препаратів і, як наслідок, кількість ускладнень.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрагамович Л.Є. Аспекти етіопатогенезу і лікування хворих на акне розацеа на основі характеристики структурно-функціонального стану езофагогастроуденальної системи: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 1998.— 26 с.
2. Губергриц Н.Б. Адеметионин: от фармакологии к клинической эффективности // Современная гастроэнтерология.— 2004.— № 4 (18).— С. 74—81.

3. Дифференциальная диагностика кожных болезней / Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина.— М.: Медицина, 1989.— 672 с.

4. Керимова М.Г., Суханов Б.П. Роль питания в профилактике и диетотерапии заболеваний кожи // Вопросы питания.— 2002.— № 1.— С. 53—57.

5. Коган Б.Г. Диагностика і терапія розацеа, демодикозу, дерматиту періорального з урахуванням спільних чинників виникнення, патогенезу та особливостей клінічного пере-

бігу дерматозів: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2006.— 340 с.

6. Кожные и венерические болезни / Под ред. Ю.К. Скрипкина.— М.: Медицина, 1995.— 576 с.

7. Коржова Т.П. Терapiя псоріазу з урахуванням клінічного перебігу дерматозу, процесів ліпопероксидації та при наявності ентеровірусної інфекції в організмі: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Київ, 2002.— 20 с.

8. Лечение кожных болезней / Под ред. А.А. Машкиллэйсона.— М.: Медицина.— 1990.— 560 с.

9. Литинська Т.О. Виявлення хелікобактерної інфекції у хворих на коловидне облісіння та комплексний метод терапії захворювання // Ліки України.— 1999.— № 6.— С. 53—55.

10. Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // Клиническая фармакология.— 2005.— 14 (1).— С. 1—4.

11. Некрасова Л. Кожные проявления внутренних болезней // Нувель естетик.— 2005.— № 1.— С. 90—100.

12. Подымова С.Д., Нагинская М.Ю. Оценка эффективности препарата «Гептрал» у больных хроническими диф-

фузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза // Клиническая медицина.— 1998.— № 10.— С. 45—48.

13. Харченко Н.В. *та in.* Сучасні аспекти клінічної дієтології.— К., 2002.— 117 с.

14. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., проктол.— 2002.— № 1.— С. 1—4.

15. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med.— 2003.— 349.— P. 474—485.

16. Osman E., Owen J.S., Burroughs A.K. Review article: S-Adenosyl-L-Methionine — a new therapeutic agent in liver disease? // Aliment Pharmacol. Ther.— 1993.— Vol. 7.— P. 21—28.

17. Shelly C.L.U. Methionine adenosyltransferase and liver disease: it's all about SAM // Gastroenterol.— 1998.— Vol. 114, N 2.— P. 403—407.

18. Smeet P. Herbal medicines. // N. Engl. J. Med.— 2002.— 347 (25).— P. 2046—2056.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ С УЧЕТОМ ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Т.О. Литинская

Повышение активности аланин- и аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, а также увеличение уровня холестерина при псориазе и атопическом дерматите послужило основанием для включения в комплексную терапию этих дерматозов «Гептрала», что способствовало повышению эффективности терапии, быстрейшему регрессу клинических признаков дерматозов и снижению количества рецидивов, а также нормализации биохимических показателей, в сравнении с данными контрольной группы.

## TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC DERMATOSES WITH CONSIDERATION OF HEPATOBILIARY SYSTEM PATHOLOGY

T.O. Lytynska

Increased blood activity of ALT, AST, GGT, AP and elevated cholesterol level in the blood of psoriasis and atopic dermatitis patients became a background for inclusion of the medication Heptral to the complex treatment of above-mentioned dermatoses. Use of Heptral in complex treatment led to enhancement of therapy efficacy, speeding-up of dermatoses clinical signs regression and decrease of relapses number as well as to normalization of blood biochemistry comparing to the control group.