



Т.О. Литинська

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Тактика ведення хворих на хронічні дерматози із супутньою біліарною диспепсією

Ключові слова

Хронічні дерматози, холестаза, мікрохолелітаз, біохімічні показники, урсодезоксихолева кислота, «Холудексан».

Останніми роками спостерігається суттєва зміна структури захворюваності населення в бік зростання поєднаної патології, полісистемного характеру ураження організму хворих. Сьогодні нечасто реєструють захворювання з ізольованим перебігом, а з віком хворих кількість випадків одночасного діагностування кількох нозологічних форм невідмінно зростає. Так, згідно зі статистичними даними, у пацієнтів віком до 20 років реєструють до 2,8 мікст-патологій, після 40 років таке поєднання спостерігається по 4,5 нозології, а після 60 років — по 5,8 [14]. У кожному конкретному випадку на перший план виступають різні механізми їхньої взаємодії, але поєднана патологія завжди погіршує перебіг окремого захворювання та потребує розроблення комплексної, індивідуалізованої тактики обстеження і лікування таких хворих [2, 3, 6, 10].

У хворих на гострі та хронічні захворювання шкіри провідне місце в структурі супутньої патології органів травлення належить біліарній диспепсії (БД), яка може бути наслідком функціональних (дисфункція жовчного міхура або сфінктера Одді), дисмоторних порушень (дуоденогастральний рефлюкс) чи органічної біліарної патології (жовчнокам'яна хвороба, хронічний холецистит) [11]. Своєчасна діагностика та лікування БД має велике клінічне значення, оскільки можлива трансформація функціональних порушень в органічні та залучення в патологічний процес інших органів травної системи, насамперед печінки, з подальшим розвитком холестазу [15, 16].

Клінічно холестатичні захворювання характеризуються низкою печінкових та системних (позапечінкових) виявів. Найчастішим з останніх є свербіж шкіри (СШ).

Незважаючи на суперечливість даних літератури щодо патогенезу СШ, більшість дослідників вважають, що у його виникненні та розвитку задіяні численні механізми — нейротрофічні, імунні, ендокринні, хронічна фокальна інфекція [7, 21, 22].

На сьогодні єдиної загальноновизнаної класифікації СШ не існує. Р. Hebra (1816—1880), один із фундаторів австрійської дерматологічної школи, поділяв СШ на фізіологічний та патологічний. Крім того, традиційно розрізняють генералізований та обмежений, тимчасовий і постійний СШ, він буває самостійним захворюванням чи симптомом деяких патологічних станів [7]. СШ може бути головним виявом та визначати клінічний перебіг захворювання («сверблячі дерматози»). R. Twycross і співавт. (2003) розрізняють такі різновиди СШ: пруритоцептивний (пов'язаний із впливом пруритогенів, зокрема при кропив'янці, укусах комах, деяких дерматологічних захворюваннях), системний (при холестатичних захворюваннях печінки, нирок, онкопатології), неврогенний (при ураженні центральної чи периферійної нервової системи), психогенний, змішаний, невідомого генезу [21]. Окремі дослідники виділяють сезонний, старечий (як наслідок інволюційних процесів у шкірі), «висотний» (при підйомі на висоту 10 тис. метрів і більше, зумовлений подразненням барорецепторів), сонячний (у разі фотосенсибілізації).

Холестатичний свербіж (ХС) певний час може бути єдиним виявом гепатобіліарної патології, передувати диспепсичним явищам, жовтяниці, змінам біохімічних показників крові. ХС спочатку має тимчасовий характер, згодом, за умови прогресування патологічного процесу, стає постійним, може посилюватися після теплої ванни та вночі. Спостерігається посилення шкірного малюнка, стовщення, огрубіння й гіперпігментація шкіри (міжлопаткова ділянка, розгинальні поверхні суглобів), поява екскоріацій, геморагічних кірочок (унаслідок розчухування) [15, 17].

Певний час причиною ХС вважали надмірне накопичення в крові токсичних ЖК і подразнення ними нервових закінчень шкіри [4, 13], що підтверджується швидким його зникненням після усунення ознак біліарної обструкції. Проте рівень жовчних кислот не завжди корелює з наявністю та інтенсивністю свербіжу [13]. Результати досліджень останніх років свідчать, що у виникненні та підтриманні ХС має значення не лише безпосередній, а й опосередкований вплив ЖК на вільні нервові закінчення шляхом активації синтезу медіаторів запалення — амінів (гістаміну, серотоніну), протеаз (папаїну, калікреїну, трипсину), пептидів, нейропептидів. Крім того, певну роль у розвитку ХС відіграють окремі продукти метаболізму холестерину, надлишку пруритогенів, синтез яких у печінці та екскреція в кров порушені при захворюваннях гепатобіліарної системи [11]. Крім того, солі ЖК як рилізінг-фактор лізосомальних протеаз збільшують проникність мембран лізосом і сприяють виходу протеолітичних ферментів, які беруть участь у виникненні запалення та впливають на пігментацію шкіри шляхом активації ферменту тирозинази. Цим пояснюється гіперпігментація шкіри при захворюваннях печінки.

У разі СШ хворі зазвичай звертаються по допомогу до дерматолога, проте результати лікування у значному відсотку випадків не приносять задоволення ні пацієнтові, ні лікарю (неефективність чи низька ефективність терапії традиційними методами з використанням антигістамінних препаратів, зовнішніх засобів).

Отже, незважаючи на складність і суперечливість даних щодо патогенезу свербіжу, у виникненні якого задіяні численні механізми, більшість дослідників визнають безумовну роль гепатобіліарної патології в його розвитку, особливо у хворих з поєднаною патологією шкіри і ОТ.

З наведеного вище випливає потреба в розробленні нових і удосконаленні існуючих методів діагностики та комплексної терапії хворих на хронічні дерматози з урахуванням патології органів травлення, що дасть можливість підвищити

ефективність лікування, а також зменшити частоту рецидивів.

Матеріали та методи

На кафедрі дерматології та венерології НМУ імені О.О. Богомольця було обстежено і проліковано 52 хворих на різні хронічні дерматози, серед яких псоріаз діагностовано у 26 (50 %), себорейний дерматит — у 8 (15,4 %), СШ — у 6 (11,5 %), мікробну екзему — у 12 (23,1 %) хворих. Вік хворих, серед яких було 23 (44 %) жінки та 29 (56 %) чоловіків, становив від 24 до 70 років, термін захворювання коливався від 2 до 35 років. Двадцять здорових донорів становили групу контролю.

Анамнестично уточнювали дані стосовно тривалості захворювання, можливих причин і обставин, які передували його виникненню та розвитку, перенесених і супутніх захворювань, а також щодо ремісій, приділяли увагу побутовим умовам життя і праці пацієнтів, режиму та характеру харчування. Слід зазначити, що 10 (19 %) хворих зловживали алкоголем.

За характером клінічного перебігу вульгарний псоріаз діагностовано у 22 (85 %) випадках, артропатичний — у 4 (15 %). У всіх хворих була стадія прогресування процесу, осінньо-зимовий тип. Клінічний стан хворих на псоріаз оцінювали за допомогою індексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index). У пацієнтів з іншими ХД (себорейний дерматит, мікробна екзема, СШ) патологічний процес мав поширений характер із прикметними для цих захворювань об'єктивними та суб'єктивними клінічними ознаками.

Слід зазначити, що всі хворі скаржилися на свербіж різного ступеня інтенсивності.

Пацієнтам проведено дворазове клініко-лабораторне обстеження — до лікування та після нього, що включало консультації фахівців суміжних спеціальностей (гастроентеролога, хірурга, стоматолога та ін.), загальноклінічні аналізи, біохімічне дослідження крові, обстеження на вірусні гепатити, УЗД, ЕФГС. Статистичну обробку даних проведено з використанням критеріїв Фішера — Стьюдента.

Результати та обговорення

На підставі даних клініко-лабораторних обстежень із залученням фахівців суміжних спеціальностей (гастроентерологів, хірургів, стоматологів та інших) у 52 (100 %) хворих на хронічні дерматози було діагностовано супутні хронічні захворювання, переважно органів травлення, причому доволі часто при ХД реєстрували кілька гастроентерологічних захворювань, тобто спостерігалася мікст-патологія ОТ (табл. 1).

У 32 (62 %) пацієнтів спостерігалася гепатомегалія: печінка пальпувалася на 1,5–2 см нижче від реберної дуги, мала м'яку чи помірно ущільнену консистенцію; в інших хворих печінка пальпувалася біля краю реберної дуги. За даними УЗД органів черевної порожнини, у 24 (46 %) хворих діагностовано ознаки стеатогепатозу (збільшення розмірів та дифузне підвищення ехогенності печінки, збіднення судинного малюнка, що свідчить про ущільненість тканини печінки та є наслідком фіброзу, а в низці випадків — стеатозу органа). Мікрохолелітіаз виявлено у 15 (29 %) пацієнтів на підставі визначеного під час УЗД біліарного сладжу та мікролітів розміром від 1 до 3 мм у діаметрі. Крім того, у 8 (15 %) хворих діагностовано жовчнокам'яну хворобу. Ці хворі, як правило, скаржилися на поганий загальний стан, знижений апетит, диспепсичні явища, біль у правому підребер'ї, СШ.

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

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

За результатами біохімічного дослідження крові вміст загального білка залишався в межах

норми, спостерігалася помірна гіпербілірубінемія (за рахунок прямої фракції). Цитолітичний та холестатичний синдроми виявлено на підставі значного підвищення активності АЛТ та АСТ, ГГТП, ЛФ, холестерину в сироватці крові (табл. 2).

Потрібно зазначити, що певний час гепатобіліарна патологія може мати стертий атиповий перебіг, коли єдиним виявом хвороби є СШ або порушення рівня окремих біохімічних показників крові (білірубину, АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГПТ, холестерину).

Враховуючи значну кількість пацієнтів з ГЕРХ, дисфункцією жовчного міхура, мікрохолелітіазом, ЖКХ патогенетично обґрунтованим є включення до комплексного лікування хворих на ХД препаратів, які сприяють усуненню холестази, метаболічних порушень у гепатоцитах, мікрохолелітіазу, ефективних при ЖКХ (здатні розчиняти холестеринові камені жовчного міхура та протоків).

Новим кроком у гастроентерології є введення в клінічну практику препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), ефективність і безпечність яких доведено результатами кількох контрольованих рандомізованих досліджень [1]. УДХК — це третинна гідрофільна нетоксична жовчна кислота, частка якої становить приблизно 3 % загального пулу жовчних кислот людини. В разі призначення УДХК у дозі 13–15 мг/(кг · добу) вона стає основним складовим компонентом жовчі (48 %), зумовлює не лише кількісні, а і якісні зміни складу жовчі хворого, завдяки чому реалізується низка лікувальних властивостей препарату.

УДХК було виявлено в жовчі бурого ведмеда понад 100 років тому. В японській та китайській медицині протягом багатьох сторіч жовч бурого ведмеда традиційно використовували для лікування різних хвороб, насамперед органів травлення. У 1975 році японські лікарі провели масштабні дослідження і довели, що УДХК розчиняє дрібні холестеринові камені в жовчному міхурі та протоках. З того часу препарат почали

Таблиця 1. Супутні захворювання органів травлення у хворих на хронічний дерматоз

Нозологія	Кількість хворих
Рефлюксна хвороба	8
Диспепсія	31
Хронічний холецистит (з явищами мікрохолелітіазу)	15
Жовчнокам'яна хвороба	8
Хронічний панкреатит	12
Стеатоз	24
Алкогольна хвороба печінки	7

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

Показник	Контрольна група	Основна група		Група порівняння	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АЛТ, ммоль/(год · л)	0,27 ± 0,03	0,95 ± 0,07*	0,38 ± 0,03**	0,97 ± 0,03*	0,88 ± 0,05**&
АСТ, ммоль/(год · л)	0,35 ± 0,05	0,93 ± 0,04*	0,47 ± 0,02**	0,84 ± 0,09*	0,81 ± 0,06**&
ЛФ, ммоль/л	1,45 ± 0,12	3,1 ± 0,16*	1,51 ± 0,09#	2,7 ± 0,13	2,6 ± 0,14&
ГГТП, мкмоль/л	21,2 ± 1,77	85,2 ± 4,21*	41,4 ± 4,51**	76,25 ± 4,71*	71,01 ± 5,8**&
Холестерин, ммоль/л	4,8 ± 0,26	7,7 ± 0,36	5,12 ± 0,24	6,9 ± 0,31	6,3 ± 0,32

Примітка. * Різниця щодо показників осіб контрольної групи вірогідна (p < 0,05). # Різниця щодо показників до лікування вірогідна (p < 0,05). & Різниця щодо показників осіб основної групи після лікування вірогідна (p < 0,05).

широко використовувати для лікування ЖКХ, пізніше його почали призначати хворим з хронічними ураженнями печінки. Подальші дослідження УДХК довели, що препарат не тільки позитивно впливає на перебіг захворювань органів травлення з виявами холестази та цитолізу, а й ефективно усуває позапечінкові ознаки гепатобіліарної патології, зокрема СШ.

Сучасним ефективним та безпечним препаратом УДХК, який має високий профіль безпеки, є препарат «Холудексан» (World Medicine) [8, 9, 11].

«Холудексан» (УДХК) має надзвичайно широкий спектр лікувальних ефектів, які можна згрупувати 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 у фосфоліпідний шар клітинної мембрани, що забезпечує її стабілізацію та підвищує стійкість до пошкоджувального впливу токсинів);
- гіпохолестеринемічний (зниження всмоктування холестерину в кишечнику, його синтезу в печінці та екскреції в жовч);
- літолітичний (зниження літогенності жовчі внаслідок формування рідких кристалів з молекулами холестерину, запобігання утворенню та розщепленню холестеринових каменів);
- імуномодулювальний, антиапоптический, антифібротичний та антиоксидантний [10].

Як засіб патогенетичної терапії «Холудексан» призначають при токсичних ураженнях печінки, зокрема викликаних уживанням ліків, алкогольних, вірусних гепатитах, при рефлюксній хворобі, муковісцидозі з метою профілактики ЖКХ.

Оскільки одним із завдань дослідження було вивчення впливу патології органів травлення на характер перебігу хронічних дерматозів, усіх пацієнтів перед лікуванням було розподілено на 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 залучено 32 пацієнти. Хворим цієї групи призначили комплексне лікування, яке включало базову терапію (дезінтоксикаційні, антигістамінні, зовнішні засоби), препарат «Холудексан» по 1–2 капсули 1 раз/добу перед сном. Хворі другої (порівняльної) клінічної групи, до якої увійшли 20 пацієнтів, отримували лише базову терапію.

Терапевтичну ефективність лікування оцінювали за найближчими та віддаленими його результатами. Клінічну ефективність лікування хворих оцінювали за допомогою загальноновизначених критеріїв ефективності (визначали динаміку об'єктивних та суб'єктивних ознак захворювання). Враховували ступінь усунення як клінічних виявів дерматозу, зокрема термін початку ремісії, її тривалість, частоту рецидивів, так і основних диспепсичних симптомів і синдромів, нормалізацію функціональних порушень печінки та їхню стабільність протягом диспансерного нагляду.

У процесі комплексного лікування у хворих основної групи (із себорейним дерматитом, свербіжем шкіри, мікробною екземою) скоріше і в більшому обсязі відбувався регрес клінічних ознак дерматозу. Вже наприкінці 4-ї доби терапії нових елементів висипки не було, гіперемія, набряк, кількість лусочок у вогнищах ураження значно зменшилася, простежувалася тенденція до нормалізації сну та зменшення інтенсивності свербіжу. У хворих на псоріаз (основна група) в процесі лікування лущення та інфільтрація у вогнищах ураження значно зменшилися, а по закінченні терміну лікування інфільтрація була незначною і лише по периферії бляшок, індекс PASI знизився на 60–65 %.

Після лікування хворі основної групи на СШ не скаржилися.

Вивчення динаміки біохімічних показників у хворих основної групи продемонструвало зниження, а у значної частини нормалізацію активності трансаміназ (АЛТ та АСТ), ГГТП, ЛФ, рівнів білірубіну та холестерину (див. табл. 2). За даними УЗД у цих хворих спостерігалася тенденція до нормалізації ехогенності та зменшення розмірів печінки.

У хворих порівняльної групи регрес захворювань відбувався значно повільніше і в меншому обсязі, зокрема при псоріазі зниження індексу PASI було незначним, позитивної динаміки біохімічних показників, даних УЗД практично не спостерігалася.

Крім того, в більшості хворих основної групи у процесі та після лікування поліпшився загальний стан, відновився апетит, зникли диспепсичні вияви або зменшилася їхня інтенсивність, больовий синдром. У порівняльній групі таких зрушень не спостерігалася.

Після закінчення лікування в стаціонарі хворі перебували на диспансерному обліку. Рецидиви спостерігалися у 4 (18,1 %) хворих основної групи проти 10 (50 %) пацієнтів порівняльної групи. Небажаних реакцій чи ускладнень призначеної комплексної терапії з використанням препарату «Холудексан» у хворих на ХД не було.

Висновки

Таким чином, запропонований комплексний метод лікування хворих на ХД із супутньою гепатобілярною патологією забезпечує значне підвищення ефективності лікування та зменшення

частоти рецидивів. Перевагами методу є те, що після лікування усуваються чи зменшуються диспепсичні явища, астеновегетативний та больовий синдроми, нормалізуються функціональні порушення печінки.

Список літератури

1. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // *Consilium Medicum*.— 2005.— Т. 7.— № 6.— С. 460—463.
2. Камінський І.І. та ін. Застосування «Креону 25000» у комплексному лікуванні atopічного дерматиту у хворих із супутньою гастроентерологічною патологією // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2006.— № 2 (21).— С. 54—60.
3. 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.
4. Лебединец Е.А. и др. Некоторые патогенетические механизмы возникновения зуда у больных хроническими дерматозами // *Журн. дерматол. и венер.*— 1997.— № 2.— С. 39—41.
5. Некрасова Л. Кожные проявления внутренних болезней // *Нувель естетик*.— 2005.— № 1.— С. 90—100.
6. Ромененко В.Н., Ромененко К.В. «Ливолин-форте» в комплексном лечении больных псоріазом // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2005.— № 3.— С. 121.
7. Самцов А.В. Кожный зуд и его лечение // *Медицинский вестник*.— 2008.— № 24/25.— С. 451—452.
8. Старостенко Л.В. Патоморфологічні аспекти виникнення свербіння. Комплексне лікування із застосуванням нетрадиційних методів // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2005.— № 1 (16).— С. 39—41.
9. Трисветова Е.Л., Нехайчик Т.А. Липиднормализующие свойства статинов и урсодезоксихолевой кислоты у больных ишемической болезнью сердца и неалкогольным стеатогепатитом // *Здравоохранение*.— Минск, 2008.— № 1.— С. 48—51.
10. Наадинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // *Consilium medicum*.— 2003.— № 6.— С. 318—322.
11. Некипелова А.В. Комплексный метод лечения больных псоріазом, страдающих нарушениями липидного обмена: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Хабаровск, 1999.— 20 с.
12. Передерій В.Г., Ткач С.М. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб.— К., 1998.— 447 с.
13. Пустова Н.О. Процеси колагенотворення у хворих на псоріаз та лікування виявлених змін: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2005.— 18 с.
14. Рупп Д.Ф., Каплан Д. Л. Свербіння: патофізіологія, причини і обстеження пацієнтів // *Медицина світу*.— 2002.— Т. 12, № 2.— С. 1—12.
15. Щербина М.Б. та співавт. Варіанти розладів білярної 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.
16. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апроксиной, Н.А. Мухина.— М.: Гэотар Медицина, 1999.
17. Успенский Ю.П., Мехтиев С.Н. Клиническое значение нарушения реологии желчи и холестаза у больных с гепатобилиарной патологией; общий подход к фармакотерапии // *Сучасна гастроентерол.*— 2004.— № 6 (20).— С. 71—78.
18. 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.
19. Twycross R. et al. Itch: scratching more than the surface // *QJM*.— 2003.— Vol. 96.— P. 7—26.
20. Sass Wolfgang. Урсодезоксихолевая кислота — эффективное средство лечения холестатических заболеваний печени и вирусного гепатита С // *Сучасна гастроентерол. і гепатол.*— 2000.— № 1.— С. 69—71.
21. Steinhoff M., J. Bienenstock, M. Schmelz et al. Neurophysiological, neuroimmunological and neuroendocrine basis of pruritus // *J. Invest. Dermatol.*— 2006.— 2126 (8).— P. 21705—21718.
22. Yosipovitch G., Greaves M.W., Schmelz M. // *Itch. Lancet*.— 2003.— Vol. 361.— P. 690—694.

Т.А. Литинская

Тактика ведения больных хроническими дерматозами с сопутствующей билиарной диспепсией

Включение препарата «Холудексан» (урсодезоксихолевая кислота) в комплексную терапию больных хроническими дерматозами с сопутствующей билиарной диспепсией способствует повышению эффективности лечения и снижению количества рецидивов. Дополнительным преимуществом этого метода является то, что у пациентов после лечения устранялись или уменьшались диспепсические явления, астеновегетативный и болевой синдромы.

T.O. Lytynska

Tactics in medical treatment of patients with chronic dermatoses associated with biliary dyspepsia

The use of holudexan (ursodeoxycholic acid) in the complex therapy of patients with chronic dermatoses associated with biliary dyspepsia facilitates the efficiency of treatment and leads to decreasing the quantity of recurrences. At the same time, the additional benefit of the suggested method of treatment is the fact that after the treatment the occurrences of dyspepsia and asthenovegetative syndrome were suppressed. □