

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВНІ ФОРМИ АЛЕРГОДЕРМАТОЗІВ

Фролов В.М., Лоскутова І.В.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

За даними офіційної статистики, до 20% населення промислово розвинених країн мають алергічні захворювання, левова частка з яких - це алергічні ураження шкіри [6, 8, 13]. За останні роки накопичені чисельні дані, які свідчать про суттєву роль імунних механізмів в патогенезі дерматологічних захворювань, зокрема алергічних дерматозів (АД) [2, 7, 15]. Клінічні прояви АД виходять за межі впливу агенту і не обмежуються місцем зіткнення з антигеном, розповсюджуючись на віддалені ділянки тіла [8, 20]. При цьому висипка на шкірі у хворих на АД поліморфна, можливі везикуляція та виникнення мокнуща. Захворювання має більш тривалий перебіг із рецидивами при нових контактах з антигеном [7, 20]. Рецидивні форми АД часто трансформуються у типову екзему, особливо при наявності генетично обумовленої алергічної схильності [11]. Крім того, у сучасній науковій літературі є дані про зростання питомої ваги тяжких клінічних форм АД, які резистентні до традиційних методів терапії, схильні до дисемінації процесу, з приєднанням вторинної інфекції, особливо в осіб, які зайняті на шкідливих виробництвах або постійно мешкають в умовах промислових регіонів зі значним рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками [10].

За опублікованими даними останніх років, важлива роль у патогенезі рецидивуючих форм АД належить дисімуноглобулінемії, що поєднується з підвищенням вмістом у крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [7, 15, 18]. В той же час антитіла до ендоеалергенів у реакції антиген-антитіло утворюють імунні комплекси, які фіксуються на ушкодженій шкірі [20]. Висока концентрація ЦІК у крові відіграє важливу роль у розвитку імунотоксичних реакцій, що мають активний характер і пов'язані з підвищенням проникності судин та в клінічному плані сприяють розвитку васкулітів [6, 16, 17].

Загальноприйняте лікування АД включає перш за все терапію, яка спрямована на зниження проявів найбільш тяжких та неприємних для хворого клінічних симптомів, а саме свербіння та висипу на шкірі, для чого призначаються антигістамінні препарати 1-го (діазолін, фенкарол, тавегіл) та 2-го покоління (астемізол, терфенадин), які володіють також седативною та кардіотонічною дією [9]. Однак клінічний досвід показує, що при використанні лише загальноприйнятого лікування не знижується можливість розвитку рецидивів АД. Тому нашу увагу привернуло призначення хворим на рецидивні форми АД ентеросорбції, яка в теперішній час вважається дуже перспективним методом у клінічній та амбулаторно-поліклінічній практиці [3]. При цьому в теперешній час у своїй лікувальній діяльності найбільше значення автори статті приділяють використанню кремнеземних ентеросорбентів, які створені на основі діоксиду кремнію (SiO_2), оскільки ці препарати мають вихідно природне походження та оказують низку позитивних фармакологічних ефектів у порівнянні з пористими сорбентами [3].

До таких позитивних рис фармакологічних механізмів кремнеземних ентеросорбентів слід віднести, поперед усього, їхню велику сорбційну ємність, та тому можливість прийому помірних терапевтичних доз ентеросорбентів, завдяки великій площі їхньої активної поверхні – біля 400 м²/г. Ентеросорбенти на основі діоксиду кремнію захищають слизову оболонку шлунково-кишкового тракту від дії токсинів, та при цьому не викликають закріпів; для них характерна нетоксичність, гіпоалергенність і селективна дія, внаслідок чого в процесі ентеросорбції досягається мінімізація втрат корисних мікронутрієнтів [3].

Раніше нами вже встановлена клінічна ефективність низки ентеросорбентів, створених на основі діоксиду кремнію (SiO_2), в лікуванні рецидивних форм алергодерматозів [12]. В теперешній час нашу увагу привернула можливість застосування в комплексній терапії рецидивуючих АД сучасного засобу на основі діоксиду кремнію, який в Україні має комерційну назву «Біле Вугілля» (ТОВ «Омніфарма Київ»)

[1]. Цей засіб випускається у вигляді таблеток, які містять у своєму складі діоксид кремнію та мікрокристалічну целюлозу, а також порошку для приготування суспензії.

Виробник надає такі рекомендації щодо споживання «Білого Вугілля»: в якості дієтичної добавки до раціону харчування як джерело ентеросорбентів з метою профілактики та клінічного пом'якшення перебігу при харчових отруєннях різного походження (зокрема, грибами та алкоголем), гострих кишкових інфекціях, шлункових розладах, гепатитах різної етіології, нирковій та печінковій недостатності, алергічних захворюваннях, дерматитах, ендогенній інтоксикації, дисбактеріозі [1]. Встановлено, що ентеросорбент «Біле Вугілля» сприяє адсорбції з шлунково-кишкового тракту та подальшому виведенню з організму екзо- та ендогенних токсичних речовин різного походження (в тому числі продуктів життєдіяльності патогенних мікроорганізмів, харчових та бактеріальних алергенів) [1]. Виходячи з цього, вживання ентеросорбенту «Біле Вугілля» сприяє послабленню токсико-алергічних реакцій, зниженню метаболічного навантаження токсичних сполук на органи детоксикації (в першу чергу - печінку та нирки), корекції обмінних процесів і імунного статусу, усуненню дисбалансу біологічно активних речовин в організмі, посилює перистальтику кишечника, та тому не викликає закрепів [3].

Отже, виходячи з цих даних та особистого попереднього позитивного досвіду використання кремнеземних ентеросорбентів при лікуванні АД [12], ми вважали доцільним проаналізувати ефективність сучасного ентеросорбенту «Біле Вугілля» (Aerosil) у дорослих хворих з АД.

Метою дослідження було вивчення впливу ентеросорбції у хворих на рецидивні форми алергодерматозів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом знаходилося 79 хворих на рецидивні форми АД, у яких встановлено розвиток рецидивів алергічних проявів на шкірі у термін від 1 до 6 місяців після дебюту захворювання. До нашого дослідження було включено 64 (81,0%) хворих на АД, спричинений речовинами, прийнятими усередину, що за МКХ-10 відповідає коду L27 (L27.0 - L27.9), а також у решти (15 осіб - 19,0%) АД – контактний алергічний дерматит (L23.2, L23.3). В якості можливого чиннику, який викликав рецидив захворювання у 12 хворих (15,2%) відмічено негативний вплив подразнюючих речовин безпосередньо на шкіру (косметичні та миючі засоби), у 28 хворих (35,4%) – прийом ліків, у 19 хворих (24,1%) – порушення дієти; у 20 хворих (25,3%) – не змогли вказати чітко причину, яка викликала хворобу. Більшість пацієнтів (61 осіб - 77,2 %) указали на поєднану дію різних етіологічних чинників.

Усім хворим призначали загальноприйняте лікування, яке включало гіпосенсибілізуючі засоби (розчин хлориду кальцію або розчин глюконату кальцію), антигістамінні препарати (діазолін, тавегіл, фенкарол) [9]. Для вивчення ефективності ентеросорбції в лікуванні АД всі обстежені хворі були розподілені на 2 групи: основну (40 осіб), яка додатково в комплексі лікування отримувала ентеросорбент «Біле Вугілля» по 4-6 таблеток 3-4 рази на добу у проміжках між прийомами їжі, запиваючи теплою питною водою, та групу зіставлення (39 хворих), які отримували лише загальноприйняте лікування. Обидві досліджені групи були рандомізовані за віком, статтю хворих та тяжкістю клінічних проявів АД.

Для реалізації мети роботи крім загальноклінічного обстеження у крові хворих, крім загальноприйнятого обстеження, вивчали наступні лабораторні показники, які характеризують наявність СЕМІ: концентрацію «середніх молекул» (СМ) у сироватці крові за методом [17]. Для аналізу вираження імунокомплексних реакцій вивчали вміст у сироватці крові загального рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за методом [21] та їхній молекулярний склад методом селективної преципітації в поліетиленгліколі [22].

Одержані дані обробляли статистично на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo 3,0 GHz із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows 7, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel 2003 та Statistica, при цьому враховували основні принципи застосування статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських засобів [26].

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні лабораторного дослідження до початку лікування було встановлено, що у хворих з рецидивуючими формами АД, мають місце порушення з боку проаналізованих показників імунного та

метаболічного гомеостазу, а саме підвищення вмісту СМ та ЦІК у сироватці крові. При цьому збільшення концентрації ЦІК відмічалось переважно за рахунок найбільш токсичних (патогенних) середньомолекулярних та дрібномолекулярної фракцій (табл. 1).

Таблиця 1.

Лабораторні показники у хворих з рецидивуючими формами АД до початку лікування ($M \pm m$)

Лабораторні показники		Норма	Групи хворих		P ₂
			основна (n=40)	зіставлення (n=39)	
СМ	г/л	0,52±0,02	1,73±0,05 P ₁ <0,001	1,65±0,04 P ₁ <0,001	>0,1
ЦІК	г/л	1,88±0,03	3,26±0,09 P ₁ <0,001	3,18±0,08 P ₁ <0,001	>0,1
велико-молекулярні	%	47,2±0,9	28,2±0,8 P ₁ <0,05	30,5±0,9 P ₁ <0,05	>0,1
	г/л	0,89±0,02	0,92±0,02 P ₁ >0,05	0,97±0,03 P ₁ >0,05	>0,1
середньо-молекулярні	%	31,3±0,6	45,4±0,9 P ₁ <0,01	45,0±0,8 P ₁ <0,01	>0,1
	г/л	0,59±0,01	1,48±0,03 P ₁ <0,001	1,43±0,02 P ₁ <0,001	>0,05
дрібно-молекулярні	%	21,5±0,5	26,4±0,6 P ₁ <0,05	24,5±0,5 P ₁ <0,05	>0,1
	г/л	0,4±0,01	0,86±0,2 P ₁ <0,001	0,78±0,1 P ₁ <0,001	>0,1

Примітка: в табл. 1 та 2 P₁ характеризує вірогідність різниці показників стосовно норми; P₂ – достовірність розбіжностей між відповідними показниками у хворих основної групи та групи зіставлення.

З таблиці 1 видно, що до початку лікування концентрація СМ була підвищена стосовно норми в основній групі в 3,33 рази (p<0,001) та в групі зіставлення – в 3,17 рази (p<0,001) стосовно норми. Відомо, що концентрація СМ у сироватці крові в лабораторному плані характеризує наявність та інтенсивність СЕМІ [4,5]. Виходячи з даних положень, можна вважати, що у хворих з рецидивуючими формами АД до початку лікування, тобто в клінічному плані у розпалі хвороби, мало місце накопичення у крові патологічних метаболітів, які відносяться до пулу СМ. В цілому це свідчить про суттєву активацію проявів ендogenousного «метаболічного» токсикозу [4] та наявність СЕМІ внаслідок цього в обстежених пацієнтів [5].

Поряд з виявленими зсувами метаболічних (біохімічних) показників, в обстежених хворих встановлено також вірогідне підвищення вмісту у сироватці крові загального рівня ЦІК – в основній групі у середньому в 1,73 рази (p<0,001) та в групі зіставлення – в 1,69 рази (p<0,001). При аналізі молекулярного складу ЦІК в обстежених хворих було встановлено, що підвищення загального рівня імунних комплексів (ІК) у сироватці крові пов'язано, поперед усього, зі збільшенням вмісту найбільш токсигенних фракцій середньомолекулярних та дрібномолекулярних ІК. Дійсно, у хворих основної групи до початку лікування вміст середньомолекулярних ІК (11S-19S) у відносному підрахуванні був збільшений відносно норми у середньому в 1,45 рази (P<0,01) та в абсолютному підрахуванні – в 2,51 рази (P<0,001) більше норми; в групі зіставлення – відповідно в 1,44 рази (P<0,001) та 2,42 рази (P<0,001). Концентрація дрібномолекулярної фракції ІК в цей період обстеження у хворих основної групи була в середньому в 1,22 рази вище норми у відносному підрахуванні (P<0,05) та у 1,14 рази більше норми (P<0,05) у групі зіставлення. Кратність підвищення абсолютного вмісту дрібномолекулярних ІК складала у хворих з рецидивуючими формами АД основної групи 2,15 рази стосовно норми даного показника (P<0,001) та у пацієнтів групи зіставлення – 1,95 рази (P<0,001). Вміст великомолекулярної фракції ІК до початку лікування був знижений у відносному підрахуванні: в основної групи в 1,67 рази (P<0,05) та в групі зіставлення – в 1,62 рази (P<0,05). Абсолютний вміст великомолекулярної фракції ІК в цей період обстеження в обох групах знаходився біля верхньої межі норми (P<0,05). Отже, до початку лікування в

обстежених хворих з рецидивуючими формами АД мало місце суттєве підвищення вмісту ЦІК у сироватці крові, яке відбувалося за рахунок збільшення концентрації найбільш патогенних (токсигенних) фракцій ІК – середньо- та дрібномолекулярної.

Відомо, що саме молекулярна маса ЦІК характеризує їхню патогенність: великомолекулярні ІК відносно малопатогенні, оскільки вони досить швидко елімінуються з організму; в той же час ЦІК середнього розміру володіють значною комплементзв'язуючою спроможністю та тому вважаються найбільш патогенними [6]. Таким чином, отримані дані свідчать про суттєве підвищення вмісту у крові найбільш патогенних (токсигенних) ЦІК та необхідність їхньої елімінації з кров'яного русла.

При зіставленні тривалості збереження симптомів АД у хворих обох груп у динаміці лікування було встановлено, що у пацієнтів основної групи (яка додатково отримувала ентеросорбент «Біле Вугілля») відмічалася її скорочення відносно групи зіставлення (що одержувала тільки загальноприйняте лікування). Дійсно, при порівнянні клінічної симптоматики у динаміці терапії хворих на АД в основній групі та групі зіставлення було встановлено, що включення ентеросорбції до комплексу терапевтичних заходів сприяло зменшенню тривалості збереження основних клінічних симптомів АД: свербіжу, паління шкіри та шкірного синдрому – гіперемії шкіри та папульозно-везикульозних елементів висипу. При використанні ентеросорбції в комплексному лікуванні хворих на АД відмічалася також позитивна динаміка з боку вираженості астено-невротичного синдрому – хворі перестали скаржитися на головний біль, зменшилися прояви загальної слабкості, дратівливості, підвищеної стомлюваності та покращився нічний сон.

В результаті повторного лабораторного обстеження було встановлено, що у пацієнтів основної групи мала місце чітка тенденція до нормалізації проаналізованих показників. З таблиці 2 видно, що **в ході лікування у пацієнтів основної групи (які отримували в комплексі терапевтичних заходів ентеросорбент «Біле Вугілля») відмічалася практично повна нормалізація усіх проаналізованих лабораторних показників** ($P < 0,05-0,1$). При цьому кратність зниження стосовно вихідних значень складала для вмісту СМ – 3,1 рази ($P < 0,001$), рівня ЦІК – 1,66 рази ($P < 0,01$), абсолютних значень концентрації середньомолекулярної фракції ІК – 2,27 рази ($P < 0,01$), дрібномолекулярної фракції ІК – 1,85 рази ($P < 0,01$). У групі зіставлення також мала місце позитивна динаміка проаналізованих лабораторних показників, однак суттєво менш виражена (табл. 2).

Таблиця 2.

Лабораторні показники у хворих з рецидивуючими формами АД після завершення лікування ($M \pm m$)

Лабораторні показники		Норма	Групи хворих		P_2
			основна (n=40)	зіставлення (n=39)	
СМ	г/л	$0,52 \pm 0,02$	$0,56 \pm 0,03$ $P_1 > 0,05$	$0,98 \pm 0,03$ $P_1 < 0,001$	$< 0,001$
ЦІК	г/л	$1,88 \pm 0,03$	$1,96 \pm 0,04$ $P_1 > 0,05$	$2,36 \pm 0,05$ $P_1 < 0,001$	$< 0,01$
велико-молекулярні	%	$47,2 \pm 0,9$	$46,1 \pm 0,8$ $P_1 > 0,05$	$40,6 \pm 1,2$ $P_1 < 0,05$	$< 0,05$
	г/л	$0,89 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,02$ $P_1 > 0,1$	$0,96 \pm 0,03$ $P_1 > 0,05$	$> 0,05$
середньо-молекулярні	%	$31,3 \pm 0,6$	$33,1 \pm 1,2$ $P_1 > 0,05$	$36,2 \pm 1,3$ $P_1 < 0,05$	$> 0,05$
	г/л	$0,59 \pm 0,01$	$0,65 \pm 0,02$ $P_1 > 0,05$	$0,85 \pm 0,03$ $P_1 < 0,01$	$< 0,01$
дрібно-молекулярні	%	$21,5 \pm 0,5$	$20,8 \pm 1,0$ $P_1 > 0,05$	$23,2 \pm 1,1$ $P_1 > 0,05$	$> 0,05$
	г/л	$0,4 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,02$ $P_1 > 0,1$	$0,55 \pm 0,03$ $P_1 = 0,05$	$= 0,05$

Тому на момент завершення лікування у цієї групи хворих зберігалися вірогідні зсуви проаналізованих лабораторних показників. Дійсно, рівень СМ у сироватці крові хворих групи зіставлення на момент завершення лікування був в 1,88 рази вище норми ($P<0,001$) та водночас в 1,75 рази вище відповідного показника у хворих основної групи ($P<0,001$). Загальний вміст ЦІК у сироватці крові був на момент завершення лікування у хворих групи зіставлення в 1,26 рази вище норми ($P<0,01$) та в 1,2 рази вище відповідного показника у пацієнтів основної групи ($P<0,01$). Абсолютний вміст середньомолекулярних фракцій ІК в цей період обстеження був в 1,44 рази вище норми ($P<0,01$) та в 1,3 рази вище відповідного показника у пацієнтів основної групи ($P<0,01$); сума середньомолекулярних та дрібномолекулярних фракцій ІК у пацієнтів основної групи відповідала верхній межі норми ($P<0,05$), в той час як у групі зіставлення була в 1,4 рази вище норми ($P<0,01$) та водночас в 1,32 вище відповідного показника в основній групі ($P<0,01$).

Таким чином, одержані нами дані дозволяють вважати, що застосування сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле Вугілля» в комплексному лікуванні хворих з рецидивуючими формами АД має чітко виражені переваги в порівнянні із загальноприйнятою терапією, оскільки позитивно впливає на клінічні показники та в цілому сприяє прискоренню одужання, а в патогенетичному плані - обумовлює нормалізацію проаналізованих лабораторних показників, які характеризують інтенсивність СЕМІ, а також вираженість імунотоксичних реакцій.

Отримані результати дозволяють вважати, що включення сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле Вугілля» до комплексу лікувальних заходів у пацієнтів з рецидивуючими формами АД патогенетично обгрунтоване та клінічно доцільне, що дозволяє рекомендувати застосування даного ентеросорбенту в комплексній терапії хворих із вказаною алергічною патологією.

Висновки

1. До початку лікування у хворих з рецидивуючими формами АД встановлено підвищення концентрації СМ у сироватці крові, що свідчить про наявність в обстежених пацієнтів СЕМІ. Водночас відмічено підвищення загального рівня ЦІК та вмісту найбільш токсигенних фракцій - середньомолекулярних та дрібномолекулярних імунних комплексів, що дозволяє констатувати наявність активації імунотоксичних реакцій у хворих з даною патологією.
2. При використанні сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле Вугілля» у лікуванні хворих з рецидивуючими формами АД, відзначається нормалізація проаналізованих лабораторних показників, а саме вмісту СМ та ЦІК у сироватці крові, а також молекулярного складу імунних комплексів, що свідчить про ліквідацію СЕМІ та зниження вираженості імунотоксичних реакцій.
3. При проведенні лише загальноприйнятого лікування хворих (тобто в групі зіставлення) була також відмічена певна позитивна динаміка вивчених лабораторних показників, однак суттєво менш виражена, та в цілому не відбулося відновлення стану імунотоксичного та метаболічного гомеостазу.
4. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим та клінічно перспективним застосування сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле Вугілля» в комплексній терапії хворих з рецидивуючими формами АД.
5. Перспективою подальших досліджень можна вважати більш детальне вивчення механізмів фармакологічної дії ентеросорбенту «Біле Вугілля» у хворих з рецидивуючими формами АД, зокрема можливий вплив даного препарату на показники перекисного окислення ліпідів та активність системи антиоксидантного захисту.