

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ В ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ

Резюме. Визначено доцільність включення суспензії урсодеоксихолевої кислоти в комплексне лікування atopічного дерматиту в дітей раннього віку. Доведено, що прийом суспензії урсодеоксихолевої кислоти у 25 дітей раннього віку з atopічним дерматитом зумовив позитивну клінічну динаміку як шкірних, так і гастроінтестинальних проявів, що проявлялось зменшенням площі ураження шкіри, інтенсивності свербіння, нормалізацією сну та регресією больового абдомінального синдрому, зригувань.

Ключові слова: atopічний дерматит, діти раннього віку, урсодеоксихолева кислота.

Вступ

За останнє десятиріччя відмічається неухильне зростання алергічної патології, від якої нині страждає близько 15–25 % дитячої популяції [1, 4–6]. Спостерігається значне її омолодження, а також тенденція до почастішання тяжких клінічних форм, резистентних до традиційних методів лікування.

У дітей раннього віку найчастіше зустрічається atopічний дерматит (АД) як прояв харчової алергії. З віком спектр сенсibiliзації розширюється за рахунок побутових, пилкових, грибкових та епідермальних алергенів, що клінічно проявляється ураженням респіраторного тракту.

Зростання захворюваності на АД в усьому світі пов'язане з несприятливим впливом багатьох факторів сучасної цивілізації.

Поширеність патології в розвинутих країнах Західної Європи серед дітей віком до 14 років становить 10–20 %. Серед дітей у європейських країнах, які народились до 1960 року, поширеність АД становила від 1,4 до 3,1 %, у період 1960–1970 рр. — 3,8–8,8 %, а після 1970 року зросла до 20,4 % [7, 13].

Дебют захворювання найчастіше має місце в ранньому дитячому віці. У дітей АД вперше проявляється у віці до 6 місяців у 45 % випадків, протягом першого року життя — у 60 %, і до 5 років — у 85 % випадків [2, 4, 13].

За даними офіційної статистики, частота atopічного дерматиту в Україні становить 3–10 на 1000 дітей, однак результати досліджень за стандартизова-

ною міжнародною програмою ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) перевищують зазначені вище показники в 5–10 разів [1].

Враховуючи той факт, що atopічний дерматит та сенсibiliзація до харчових продуктів є невід'ємною частиною та стартом atopічного маршу, до клінічних ознак якого відносять також алергічний риніт та бронхіальну астму, адекватне лікування даної патології заслуговує на особливу увагу.

Мультифакторний патогенез, варіабельність перебігу АД вимагають комплексного підходу до лікування.

АД характеризується клінічними проявами з боку багатьох органів і систем, зокрема, ураження шлунково-кишкового тракту спостерігається в 52 % хворих, респіраторні симптоми — у 32 % [2, 4].

Маніфестація клінічних проявів ураження шлунково-кишкового тракту відбувається вже на першому році життя у вигляді кишкових кольок, зригувань, блювання, метеоризму, неоформлених випорожнень [6].

Адреса для листування з авторами:

Шадрін Олег Геннадійович
E-mail: ogshadrin@gmail.com

© Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., 2016

© «Здоров'я дитини», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Значну роль відіграють патологічні зміни гепатобіліарної системи, що призводять до порушення розщеплення харчових компонентів у процесі травлення, що додатково сприяє сенсibiliзації [3, 8].

Урсодеоксихолева кислота (УДК) — це третинна гідрофільна нетоксична жовчна кислота, частка якої становить приблизно 3 % від загального пулу жовчних кислот людини, вона має надзвичайно широкий спектр лікувальних ефектів. У разі призначення УДК у дозі 13–15 мг/кг/добу вона стає основним складовим компонентом жовчі (48 %), викликає не тільки кількісні, а й якісні її зміни, 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 здрухвинній 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 УДК у фосфоліпідний шар клітинної мембрани, що забезпечує її стабілізацію та підвищує стійкість до пошкоджуючого 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); імуномодуючий, антиапоптозичний; антифібротичний та антиоксидантний [8, 9, 11].

Тому застосування препарату з гепатопротекторною, холеретичною, дезінтоксикаційною дією в комплексній терапії АД є патогенетично обґрунтованим.

Метою роботи було вивчити ефективність удосконаленої за рахунок введення суспензії урсодеоксихолевої кислоти (Укрлів) комплексної терапії дітей раннього віку з поширеною формою atopічного дерматиту.

Матеріали й методи

Вивчення ефективності удосконаленої терапії проводилось у формі відкритого дослідження з включенням 45 пацієнтів віком від 6 місяців до 3 років, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України» або були виписані з клініки та знаходились під амбулаторним спостереженням.

Пацієнти брали участь у дослідженні після отримання письмової інформованої згоди обох батьків.

Методом простої рандомізації діти були розділені на дві групи. Пацієнти основної та контрольної груп були ідентичні за статтю, віком та тяжкістю захворювання та отримували базисну терапію, яка включала: елімінаційну дієту (суміш з екстенсивним

гідролізом білка в разі алергії до білка коров'ячого молока), антигістамінний препарат L-цет сироп (у дозі 2,5 мл/добу дітям з 6 до 12 місяців, 5 мл/добу — з 1 до 3 років), замісну ферментотерапію (лактаза) при грудному вигодовуванні в разі недостатності лактози, топічні глюкокортикоїди, зволожуючі засоби.

Основну групу становили 25 дітей, які у складі комплексної терапії atopічного дерматиту приймали препарат урсодеоксихолевої кислоти (Укрлів) у дозі 10 мг/кг 1 раз на добу (5 мл суспензії містять урсодеоксихолевої кислоти 250 мг) протягом 21 дня. Контрольну групу становили 20 дітей, які отримували стандартну терапію без включення у схему лікування препарату урсодеоксихолевої кислоти чи інших засобів із гепатопротекторною дією.

З метою вивчення ефективності лікування atopічного дерматиту на фоні включення в схему терапії суспензії УДК була проведена комплексна оцінка основних клінічних та параклінічних показників у динаміці на початку і в кінці прийому препаратів.

Клінічна ефективність комплексу із застосуванням суспензії УДК оцінювалась у динаміці за інтенсивністю клінічних проявів з боку шкіри (площа ураження, інтенсивність свербіння), гастроінтестинальних проявів (кишкових кольок, метеоризму, зригувань), показників ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи.

Комплексне обстеження хворих включало:

— загальноклінічне обстеження з оцінкою алергологічного (сімейного та індивідуального) анамнезу, визначення наявності зв'язку між вживанням продукту харчування та виникненням гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних симптомів анкетним методом;

— визначення рівнів загального IgE та алергенспецифічних IgE до харчових алергенів методом імуноферментного аналізу;

— ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини.

Для оцінки тяжкості шкірних алергічних реакцій застосовували систему бального оцінювання ступеня тяжкості АД — SCORAD (scoring of atopic dermatitis) [2].

Результати одержаних даних обробляли статистично. Вірогідність різниць оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та методом кутового перетворення Фішера. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Обробку отриманих результатів проводили загальноприйнятими математичними методами варіаційної статистики.

Усі пацієнти основної групи отримали повний курс лікування. Випадків дострокового вибування пацієнтів із дослідження не було.

Результати дослідження

Відповідно до критеріїв залучення в дослідження всі 45 дітей (24 хлопчики та 21 дівчинка) народи-

лись доношеними, з нормальними масо-ростовими показниками. Більшість із них (32 — 71,1 %) були прикладені до грудей матері в першу годину життя. П'ятеро дітей (11,1 %) народились від ускладнених вагітностей, перебіг пологів був обтяженим у 4 випадках (8,9 %), 9 (20,0 %) дітей народились шляхом кесарева розтину.

Обтяжений сімейний алергологічний анамнез відмічений у 2/3 дітей з АД, у 20 (44,4 %) — по материнській лінії, у 9 (20,0 %) — по лінії батька, у 6 (13,3 %) обидва батьки мали алергічні захворювання.

Дебют АД у дітей обох груп спостереження виникав у перші 3 місяці життя на фоні вживання сумішей на основі коров'ячого молока або після введення прикорму. У дітей на грудному вигодовуванні клінічні симптоми АД з'явилися на фоні вживання матір'ю-годувальницею продуктів харчування з алергенними властивостями (коров'ячого молока, яєць, курятини, червоних та помаранчевих овочів та фруктів).

Усі обстежені діти мали середньотяжку та тяжку форми АД, що характеризувалась хронічним рецидивним перебігом із переважанням еритематозно-сквамозних середньотяжких та тяжких форм (сухість, лущення, еритема, екскоріації) та вираженим свербінням у 100 % малюків, у 11 (24,4 %) — з ділянками мокнуття.

Середній показник тяжкості АД за шкалою SCORAD на момент початку дослідження — $78,77 \pm 3,19$ бала.

У 37 (82,2 %) мали місце гастроінтестинальні прояви: зригування — 22 (48,8 %), абдомінальний больовий синдром — 36 (80,0 %), метеоризм — 11 (24,4 %), неоформлені випорожнення — 29 (64,4 %), запори — 5 (11,1 %).

З метою визначення причинних факторів розвитку захворювання всім дітям з гастроінтестинальними та шкірними проявами харчової алергії було проведене імунологічне дослідження, що включало визначення рівнів загального IgE, алергенспецифічних IgE-антитіл до харчових, побутових, пилоквих алергенів методом імуноферментного аналізу.

У 38 (84,4 %) малюків з АД виявлена сенсibiliзація до харчових алергенів: у 22 (48,8 %) — до білків коров'ячого молока, 11 (24,4 %) дітей мали сенсibiliзацію до яєчного білка, у 12 (26,7 %) виявлена сенсibiliзація до алергену пшеничного борошна. 16 (35,5 %) обстежених мали сенсibiliзацію до двох та більше алергенів.

Рівень загального IgE сироватки крові визначали в 38 (84,4 %) пацієнтів, підвищення його концентрації понад 2–3 норми виявлено лише у 25 (55,5 %) обстежених, 13 (28,8 %) дітей мали нормальні його показники, середнє значення загального IgE становило 68,6 IU/ml (при референтних значеннях < 45 IU/ml).

Аналіз параклінічних даних дітей з АД показав зміни з боку червоної крові у вигляді гіпохромної анемії та незначної еозинофілії в 34 (75 %) обстежених.

При інструментальному ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини в усіх обстежених дітей виявлено функціональні зміни з боку гепатобіліарної системи й підшлункової залози — дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, помірне ущільнення стінок внутрішньопечінкових жовчних ходів і судин системи порталної вени; збільшення розмірів підшлункової залози, зниження ехогенності паренхіми; збільшення розмірів селезінки та помірне ущільнення стінок судин.

Обстеження дітей у динаміці лікування показало, що призначення пацієнтам препарату урсодеохіксової кислоти в суспензії у складі комплексної терапії АД (основна група) сприяє більш значному та швидкому зменшенню клінічних симптомів, як шкірних, так і гастроінтестинальних, порівняно із групою дітей, які його не отримували (контрольна група), що свідчить про виражений терапевтичний ефект даного лікувального засобу.

У процесі спостереження за дітьми основної групи на фоні лікування виявлено регресію шкірних висипань та значне зменшення інтенсивності свербіння, що підтверджено зниженням середнього показника індексу SCORAD у 2,3 раза (з $80,27 \pm 2,97$ бала до $35,27 \pm 2,54$ бала). У 20 пацієнтів групи контролю, які отримували традиційну терапію, індекс SCORAD до лікування становив $77,27 \pm 3,41$ бала, після курсу терапії він знизився лише до $49,6 \pm 4,5$ бала (в 1,56 раза) (табл. 1). Отже, в основній групі спостереження відмічено вірогідне зниження індексу SCORAD порівняно з контрольною групою в динаміці лікування ($p = 0,01$).

У дітей обох груп спостереження відмічена позитивна динаміка гастроінтестинальних симптомів, однак серед дітей основної групи наприкінці дослідження вірогідно нижчим був відсоток дітей з абдомінальним больовим синдромом, зригуваннями або блюваннями, неоформленими випорожненнями, порушенням сну на відміну від пацієнтів групи конт-

Таблиця 1. Динаміка показників шкали SCORAD у дітей з атопічним дерматитом на фоні лікування ($n = 45$), $M \pm m$

Показник	Основна група ($n = 25$)		Контрольна група ($n = 20$)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Індекс SCORAD	$80,27 \pm 2,97$	$35,27 \pm 2,54^*$	$77,27 \pm 3,41$	$49,6 \pm 4,50^{* \wedge}$

Примітка: * — різниця вірогідна в динаміці лікування ($p < 0,05$); \wedge — різниця вірогідна в основній та контрольній групах ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Частота гастроінтестинальних симптомів у дітей з atopічним дерматитом у динаміці лікування, абс. число (%)

Клінічні симптоми	Основна група (n = 25)		Контрольна група (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Больовий абдомінальний синдром	19 (76,0)	2 (8,0)*	17 (85,0)	8 (40,0)*. ^
Метеоризм	5 (20,0)	1 (4,0)	6 (30,0)	3 (15,0)
Неоформлені випорожнення	15 (60,0)	3 (12,0)*	14 (70,0)	7 (35,0)
Зригування або блювання	12 (48,0)	3 (12,0)*	10 (50,0)	5 (25,0)
Порушення апетиту	18 (72,0)	5 (20,0)	15 (75,0)	9 (45,0)
Запори	2 (8,0)	–	3 (15,0)	1 (5,0)
Порушення сну	19 (76,0)	3 (12,0)*	13 (65,0)	7 (35,0)

Примітка: * – різниця вірогідна в динаміці лікування ($p < 0,05$); ^ – різниця вірогідна в основній та контрольній групах ($p < 0,05$).

ролю, у якій спостерігалось вірогідне зменшення лише абдомінального больового синдрому (табл. 2).

У всіх обстежених дітей середньодобова прибавка маси тіла відповідала віковій нормі.

В основній групі відмічено також покращення сну. При опитуванні матерів основної групи виявлено, що 19 (76,0 %) із них на початку дослідження відмічали порушення сну дітей через виражений свербіж шкіри. Після проведеного лікування в більшості дітей основної групи сон нормалізувався, а дітей із порушеннями сну було тільки 3 (12,2 %), у той час як у групі контролю порушення сну зберігались у 35,0 % дітей.

За результатами УЗД органів черевної порожнини виявлені позитивні зміни на фоні проведеної терапії у вигляді зменшення розмірів печінки та нормалізації ехогенності її паренхіми.

Індивідуальна переносимість суспензії УДК була доброю в усіх пацієнтів основної групи спостереження.

У процесі виконання дослідження не було відмічено алергічних або інших негативних реакцій на прийом суспензії УДК, у тому числі не було виявлено алергічних реакцій або посилення клінічної симптоматики захворювання в дітей з АД, що свідчить про безпеку застосування суспензії УДК у цієї категорії дітей.

Висновки

1. Прийом суспензії урсодоєксихолевої кислоти (Укрлів) у складі комплексної терапії середньотяжкої та тяжкої форм atopічного дерматиту в дітей раннього віку сприяв позитивній клінічній динаміці як шкірних, так і гастроінтестинальних проявів, що проявлялось зменшенням площі ураження шкіри, інтенсивності свербіння, нормалізацією сну та регресією больового абдомінального синдрому, зригувань.

2. Призначення суспензії урсодоєксихолевої кислоти (Укрлів) дітям раннього віку з atopічним дерматитом у дозі 10 мг/кг/добу протягом 21 дня не викликало розвитку побічних реакцій, що свідчить про безпеку застосування суспензії УДК у цієї категорії дітей.

3. Проведене клінічне дослідження дозволяє рекомендувати включення суспензії урсодоєксихолевої кислоти у комплексну терапію atopічного дерматиту дітей перших років життя.

Список літератури

1. Аряев Н.Л., Кукушкин В.Н. Современная концепция ведения детей с atopическим дерматитом // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 6(110). — С. 32-35.
2. Аряев Н.Л., Кукушкин В.Н., Циунчик Ю.Г. Клиническое значение пребиотиков в терапии atopического дерматита у детей // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 2(106). — С. 23-26.
3. Аряев Н.Л., Шевченко И.М., Горностаева Н.Ю. Клиническое значение урсодоєксихолевої кислоти в лечении atopического дерматита у детей // Современная педиатрия. — 2012. — № 5. — С. 93-97.
4. Зайков С.В. Atopічний дерматит у дітей / С.В. Зайков // Дитячий лікар. — 2010. — № 2. — С. 51-58.
5. Калюжная Л.Д. Atopіческий дерматит. Современные вопросы диагностики и лечения / Л.Д. Калюжная // Клін. імунол. Алергол. Інфектол. — 2006. — № 1(02). — С. 19-22.
6. Камашева Г.Р. Atopіческий дерматит у детей раннего возраста: особенности диагностики и лечения / Г.Р. Камашева // Российский аллергологический журнал. — 2008. — № 1. — С. 126-127.
7. Короткий Н.Г. Atopіческий дерматит у детей: современная тактика и лечение / Н.Г. Короткий, А.С. Боткина // Трудный пациент. — 2007. — № 10. — С. 5-10.
8. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодоєксихолевої кислоти в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // Consilium medicum. — 2003. — № 6. — С. 318-322.
9. Beuers U. Mechanisms of action of ursodeoxycholic acid // Falk Symposium 117. Hepatology 2000. — Kluwer Academic Publishers, 2001. — P. 83-89.
10. Stalder J.F., Taieb A. Severity scoring of atopіc dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of the European task force on atopіc dermatitis // Dermatology. — 1993. — 186. — 23-31.
11. Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders // J. Hepatology. — 2001. — 35. — 134-146.
12. Shah S.A., Arfin S.Q., Latif M.A. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits deoxycholic acid and interleukin beta 1 induced NF-KB and AP1 activation in human colorectal cancer cells // Gut. — 2003. — 52(VI). — A22.
13. Fadia M., Arifhodzic N., Al-Awadh R., Heines D. Intracellular cytokine production in children with atopіc dermatitis: effect of levocetirizine treatment // Pediatrjadan. — 2009. — Vol. 5. — P. 161-171.

Отримано 07.10.16 ■

Шадрин О.Г., Гайдучик Г.А.

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПРИМЕНЕНИЕМ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Резюме. Определена целесообразность включения суспензии урсодеоксихолевой кислоты в комплексное лечение atopического дерматита у детей раннего возраста. Показано, что прием суспензии урсодеоксихолевой кислоты у 25 детей раннего возраста с atopическим дерматитом обусловил положительную клиническую динамику как

кожных, так и гастроинтестинальных проявлений, что клинически проявлялось уменьшением площади поражения кожи, интенсивности зуда, нормализацией сна, регрессией болевого абдоминального синдрома и срыгиваний.

Ключевые слова: atopический дерматит, дети раннего возраста, урсодеоксихолевая кислота.

Shadrin O.H., Haiduchyk H.A.

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

OPTIMIZING THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN INFANTS USING URSODEOXYCHOLIC ACID

Summary. Expediency of including the suspension of ursodeoxycholic acid into the combination therapy of atopic dermatitis in infants was investigated. It is proved that administration of the suspension of ursodeoxycholic acid in 25 infants with atopic results has caused a positive clinical dynamics of

both dermic and gastrointestinal symptoms that manifested by a reduction in the area of skin lesion, intensity of itching, normalization of dream and regression of pain abdominal syndrome, vomiting.

Key words: atopic dermatitis, infants, ursodeoxycholic acid.