

Т.Л. Можина, к.м.н., Центр здорового серця доктора Крахмалової, м. Харків

Атопічний дерматит крізь призму порушення лімфодренажу: можливості підвищення ефективності та безпеки лікування

Атопічний дерматит (АД) – відоме генетичне детерміноване хронічне рецидивуюче запальне ураження шкіри, яке характеризується сухістю шкіри, сильним свербінням та екзематозними ураженнями [1]; залишається надзвичайно актуальною проблемою в усьому світі. Лише протягом цього року в медичній електронній бібліотеці PubMed опубліковано 139 метааналізів і системних оглядів, заснованих на детальному аналізі доказових даних, здатних покращити стан хворих. Але не тільки спеціалісти активно обговорюють проблему АД: протягом 2018-2020 рр. соціальні мережі рясніли міркуваннями на тему АД із переважним негативним описуванням уражень шкіри обличчя, рук і пошуком ефективних способів зменшення болю та свербіння [2].

Згідно із сучасними статистичними даними, 10-20% дитячого та 5-10% дорослого населення земної кулі страждає на АД [3]; з роками поширеність цієї патології неухильно зростає [4]. Нині поширеність АД у дорослій популяції упродовж 12-місячного періоду оцінюється як 9,2% (95% довірчий інтервал (ДІ) 8,4-10,1), причому поширеність АД серед дітей 0-5-річного віку (16,2%; 95% ДІ 14,2-18,7) значно перевищує таку в дорослих [5]. АД стає типовою патологією для високорозвинених країн, постійні мешканці яких дитячого та підліткового віку достовірно частіше страждають на АД, ніж їх однолітки, що тимчасово перебувають у таких державах [6].

АД чинить негативний вплив на систему охорони здоров'я, сприяючи збільшенню використання її ресурсів, провокуючи значні витрати на лікування в довгостроковій перспективі: щороку прями витрати на лікування 1 випадку АД оцінюються у 4411 дол., тоді як середні непрямі витрати складають 9068 дол. [7]. Загальні витрати на лікування дорослих із неконтрольованими симптомами АД середнього та важкого ступенів дорівнюють 20 695 євро на пацієнто-рік, прями витрати на медичне обслуговування становлять 307-6993 євро на пацієнто-рік залежно від тяжкості захворювання та контрольованості перебігу АД [8]. Хворі на АД зазнають особливих витрат у розмірі 927 євро/рік, але при середньотяжкому перебігу захворювання ця сума зростає на 9%. Значні збитки пов'язані із середньотяжким і тяжким перебігом АД: щорічна втрата працездатності в таких хворих обумовлює 60,8% економічних втрат від загального тягаря та набуває максимуму при неконтрольованому перебігу захворювання – 13 702 євро на пацієнто-рік [9].

Серед численних факторів ризику АД виокремлюють генетичну схильність у вигляді мутації гена філагрину, поліморфізму Toll-подібних рецепторів (TLR2, TLR9) [10], які обумовлюють порушення функції епідермального бар'єра, а також обтяжений сімейний анамнез щодо алергічних захворювань [4]. Розвитку АД сприяє вплив важких металів, як-от мідь (стандартна середня різниця (ССР) -1,05; 95% ДІ від -1,45 до -0,65), свинець (ССР 5,68; 95% ДІ 5,05-6,32) та ртуть (відношення шансів (ВШ) 1,13; 95% ДІ 1,04-1,22) [11]. Використання антибіотиків у дитячому віці визнано фактором ризику розвитку АД (ВШ 1,40; 95% ДІ 1,30-1,52; $p < 0,01$), загальної алергії (ВШ 1,93; 95% ДІ 1,66-2,26; $p < 0,01$) та харчової алергії (ВШ 1,35; 95% ДІ 1,20-1,52; $p < 0,01$) [12].

Нині доведено наступне: крім концепції атопічного маршу, згідно з якою в хворих на АД і харчову алергію згодом можуть виникнути алергічний риніт та бронхіальна астма; перебіг АД супроводжується порушенням ментального здоров'я, змінами стану кісткової тканини [13] й асоціюється з розвитком фібриляції передсердь (ВШ 1,26; 95% ДІ 1,14-1,39) [14].

Порушення лімфовідтоку в патогенезі АД

Сучасні патогенетичні теорії виникнення АД є досить складними; вони підкреслюють значимість імунної дисрегуляції, порушення функції епідермального бар'єра з виникненням запального процесу в дермі на тлі генетичної схильності. Дефекти імунної системи обумовлюють розвиток запальної реакції у шкірі за участю Т-лімфоцитів. У гостру фазу захворювання переважає Th2-відповідь зі стимуляцією Th2-клітин і подальшою

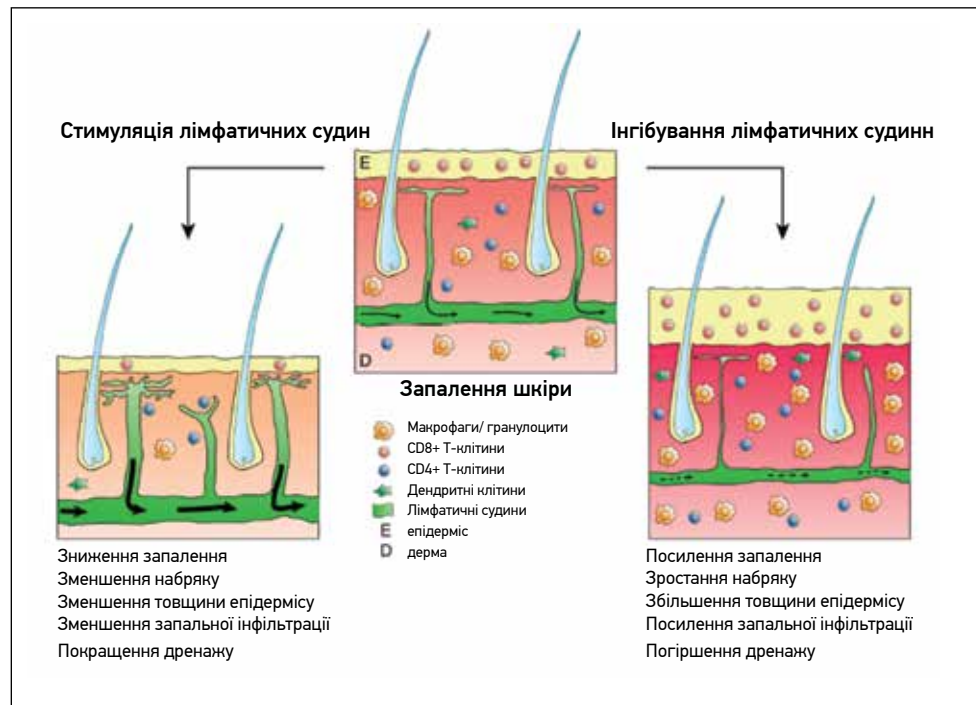


Рис. Вплив стимуляції та інгібування лімфатичних судин на активність запалення шкіри (за Schwager S. et al., 2019 [15])

гіперпродукцією IgE; за хронічної фази відбувається перемикання з Th2-на Th1-імунну відповідь [1]. Ключовими цитокінами, залученими до патологічних механізмів виникнення та прогресування АД, є інтерлейкін (ІЛ)-4, ІЛ-5, ІЛ-13, ІЛ-31 та інтерферон- γ , які передають прозапальний вплив через сигнальну систему JAK/STAT, зокрема янус-кіназу-1.

Крім запалення та імунної дисрегуляції велике значення мають порушення відтоку лімфи й розвиток лімфостазу: гістологічними ознаками гострої фази АД є міжклітинний набряк епідерми (рис.), а також периваскулярна інфільтрація дерми мононуклеарами, еозинофілами, мастоцитами [4]. Епідерма та дерма інфільтровані білими клітинами крові, представленими переважно лімфоцитами, моноцитами/макрофагами, нейтрофілами, еозинофілами, базофілами, зрідка – мастоцитами й клітинами Лангерганса. Патологічних змін зазнає також судинне русло: відбувається гіпертрофія ендотелію, ендотеліальні мітози стають рідкими, ядра збільшуються в розмірі. Хронічна фаза АД суттєво відрізняється від гострої появою гіперкератозу, дискератозу, псоріазоподібного гіперплазією з різноманітним ступенем міжклітинного набряку, помірною кількістю лімфоцитів і моноцитів/макрофагів, мастоцитів [4].

Активність лімфатичної судинної мережі, яку часто недооцінюють, має велике значення в прогресуванні / нівелюванні запалення. Лімфатичні судини являють собою основний транспортний шлях для прозапальних медіаторів, рідини, антигенів та імунних клітин. Погіршення лімфатичного дренажу на тлі пригнічення лімфатичної судинної мережі, дилатації ендотелію спричиняє активацію запалення з одночасним суттєвим обмеженням кліренсу лімфи. Стимуляція лімфатичних судин із подальшим покращенням лімфатичного дренажу супроводжується зменшенням активності запального процесу, вираженості набряку, скороченням товщини епідермісу й ступеня запальної інфільтрації, що сприяє зменшенню кількості запальних клітин у шкірі та зменшенню запалення [15].

Сучасні способи корекції лімфодренажу при АД

Поглиблення розуміння патогенезу АД сприяло розробці та появі нових терапевтичних засобів, спрямованих на подолання одного з провідних механізмів захворювання, – запального процесу в дермі. Саме завдяки значному протизапальному впливу системні та біологічні препарати зробили революцію в лікуванні пацієнтів із АД середнього та важкого ступенів. У сучасних американських [13], європейських [16], японських [17], корейських [18] практичних настановах одноставно підтримано застосування системних, біологічних препаратів із метою покращення стану хворих при середньотяжкому перебігу АД. У переважній більшості клінічних рекомендацій запропоновано розпочинати лікування з базисної терапії, зосередженої на відновленні порушеної бар'єрної функції шкіри шляхом місцевого зволоження та зм'якшення, призначення місцевих протизапальних засобів на основі глюкокортикоїдів, інгібіторів кальциневрину з метою пригнічення спалаху, проведення проактивної терапії для забезпечення тривалого контролю над перебігом захворювання.

Незважаючи на досягнуті успіхи, залишається потреба в покращенні терапії у пацієнтів із легким і середньотяжким АД. Топічне застосування глюкокортикоїдів, інгібіторів кальциневрину й інгібіторів фосфодіестерази-4 асоційовано з розвитком певних побічних ефектів, особливо при тривалому застосуванні, а також зі зміною їхньої ефективності [4]. Одним зі способів підвищення ефективності лікування АД є покращення дренажної та функціональної активності лімфатичної системи [19]. В нещодавно опублікованій німецькій настанові підкреслено важливість нівелювання дермального лімфостазу в лікуванні АД [20].

На жаль, наразі доказова медицина не має чіткої відповіді щодо найкращого лімотропного засобу; нині ця галузь медичних знань зазнає стрімкого розвитку, досліджується та аналізується вплив різноманітних препаратів на стан лімфатичних судин [21]. Останній систематичний огляд не зміг довести здатності кетопрофену, доксихікліну, селену, синбіотиків, тромбоцитарної маси зменшувати обсяг

та тяжкість лімфедми через відсутність достатньої кількості досліджень [22]. Деякі сподівання пов'язували із глібенкламідом і целекосибом як препаратами, здатними стимулювати скорочувальну функцію лімфатичних судин, але побоювання щодо розвитку гіпоглікемії та виразкового ураження шлунково-кишкового тракту обмежують застосування цих препаратів як лімфодренажних засобів [21].

Біорегуляційне відновлення лімфодренажної системи

Несприятливих побічних ефектів позбавлений відомий лікарський засіб Лімфоміозот, який має достовірні докази помірної лімфодренажної активності. Спочатку його протинабрякові, протизапальні, антиоксидантні, імунологічні та протиапоптичні властивості були доведені в низці експериментальних досліджень [23, 24], при цьому зменшення вираженості лімфедми пов'язували не з активацією лімфангіогенезу, а з утворенням своєрідних безфіброзних містків, через які вільно проходять мігрувальні клітини та відтікає накопичена надлишкова інтерстиціальна рідина [23]. Описана також здатність Лімфоміозоту сприяти регенерації лімфатичних судин [23].

Терапевтична ефективність Лімфоміозоту досліджувалася та підтверджена в рамках широкомасштабного ($n=3512$) багаточетрового дослідження [25], автори якого довели здатність Лімфоміозоту покращувати лімфообіг при різноманітній патології, у т.ч. у дерматологічних хворих. Визначену особливість пояснили здатністю Лімфоміозоту збільшувати частоту й амплітуду скорочень лімфатичних судин, що обумовлює зменшення ексудації, активності запального процесу та виведення ендо- і екзогенних токсинів. Висловлюються припущення, що відновлення архітектури, резервуарної та скорочувальної функції лімфатичних судин асоціюється не тільки з поліпшенням дренажу, зменшенням запалення, а й сприяє нормалізуванню загального стану організму, попереджує порушення метаболізму і захищає від розвитку метаболічних захворювань, наприклад, ожиріння [26].

Вітчизняні вчені, які застосовували Лімфоміозот у своїй клінічній діяльності, повідомляють про хорошу переносимість цього біорегуляторного засобу, зростання ефективності лікування, посилення локального імунітету, зниження ризику побічної дії гормональних засобів, підвищення біодоступності інших препаратів, що дозволяло зменшити дозування базисних ліків або скоротити термін їх застосування (Коркунда С., Годованець Ю.Д., Бабак О.Я., Катеренчук І.П.).

Комплексні біорегуляційні препарати Лімфоміозот (пероральні краплі) та Лімфоміозот Н (ампули для ін'єкцій), які представляє німецька компанія «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ», належать до засобів окремого фармакологічного напрямку – фармакології надмалих/малих доз. На початку лікування та при виражених симптомах захворювання Лімфоміозот застосовується в режимі ініціювання: краплі використовують кожні 15 хв протягом перших 2 год у разовій віковій дозі; розчин для ін'єкцій застосовують щодня протягом 3-5 днів [27]. Лімфоміозот та Лімфоміозот Н добре поєднуються із традиційними лікарськими засобами й іншими біорегуляційними препаратами; їх можна призначати майже всім категоріям хворих: вагітним, жінкам, що годують груддю, та особам похилого / літнього віку [27].

Отже, перебіг АД супроводжується порушенням лімфатичного дренажу, тому додавання Лімфоміозоту до схем лікування хворих на АД є патогенетично обґрунтованим і сприяє появі клінічно значущого ефекту у вигляді поліпшення дренажу міжклітинного простору, покращення лімфовідтоку та мікроциркуляції, зменшення активності запального процесу в дермі, нормалізації локальної імунної відповіді.

Список літератури знаходиться в редакції.