МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ім. П.Л.ШУПИКА

На правах рукопису

УДК: 616.5 - 001.1 - 07 - 056.3

МАЦІДОНСЬКА ІРИНА ВАЛЕРІЇВНА

**ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕНОСТІ, ДІАГНОСТИКИ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АЛЕРГІЧНОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТУ, СПРИЧИНЕНОГО КОСМЕТИЧНИМИ ЗАСОБАМИ.**

14.01.20. – шкірні та венеричні хвороби

ДИСЕРТАЦІЯ НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО СТУПЕНЮ КАНДИТАТА МЕДИЧНИХ НАУК

Науковий керівник:

завідуюча кафедри

засл. діяч науки та техніки України

доктор медичних наук,

професор Калюжна Л.Д.

КИЇВ, 2005

1. **Зміст**

Перелік умовних скорочень 3

Вступ 5

Розділ 1. Огляд літератури:

1.1. Імунні механізми розвитку АКД. 10

1.2. Поширеність косметичного АКД, сенсибілізація населення. 16

1.3. Косметичні алергени, що найчастіше спричиняють АКД. 17

1.4. Сучасні методи діагностики та лікування АКД. 21

1.5. Функціональний стан слизової ШКТ

та гепатобіліарної системи у хворих на косметичний АКД 25

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження:

2.1.Алергологічний анамнез. 29

2.2. Шкірне тестування. 31

2.3. Визначення імунологічного статусу. 36

2.4. Дослідження шлунково-кишкового тракту. 38

2.5.Статистична обробка матеріалу. 39

Розділ 3. Клінічна характеристика хворих та розповсюдженість АКД, спричиненого косметичними засобами. 40

Розділ 4. Аналіз результатів епікутанного тестування.

Характеристика косметичних алергенів, що частіше

спричиняють АКД. 56

Розділ 5. Особливості імунного статусу хворих на АКД. 69

Розділ 6. Функціональний стан ШКТ та гепатобіліарної системи у

хворих на АКД 83

Розділ 7. Лікування хворих на алергічний контактний дерматит,

спричинений косметичними засобами та його результати. 87

Розділ 8. Аналіз та узагальнення результатів дослідження 106

Висновки 123

Список використаних джерел 125

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АД – атопічний дерматит

АКД – алергічний контактний дерматит

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСЗ - алергічний синдром змішаний

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ГМ-КСФ - гранулоцитарно-макрофагальний

колонієстимулюючий фактор

ЄДГКД - Європейська Дослідна Група по контактному дерматиту

та профдерматозам

ІА - індекс алергізації

ІЛ – інтерлейкіни

ІФА **-** імуноферментний аналіз

ІРІ - імунорегуляторний індекс

ІФМ **-** імунофлуоресцентний метод

КД – контактний дерматит

КЛ **-** клітини Лангерганса

МІ/MCl - метилізотіазолінон / метилхлоротіазолінон

МКАТ - моноклональні антитіла

МНС - головний комплекс гістосумісності

ПАБК – параамінобензойна кислота

ПАГКД – Північно-Американська Група по контактному

дерматиту

ПГ - простагландини

РБТЛ – реакція бласттрансформації лейкоцитів

РУК - розеткоутворююча клітина

ТГ – топічні глюкокортикостероїди

ТХ1 і ТХ2-клітин – Т-хелпери 1 і 2 підкласу

УЗД - ультразвукове дослідження

ФАКД - фотоалергічний контактний дерматит

α, β-ФНП - α, β- фактор некрозу пухлини

CD3, CD4, CD8 – субпопуляції Т-лімфоцитів

CD19, CD20, CD22 - субпопуляції В-лімфоцитів

HLA – лейкоцитарний антиген людини

Ig A, M, G, E – імуноглобуліни A, M, G, Е

patch-tests **-**  аплікаційні або епікутанні тести

prick-test – шкірна проба уколом

**ВСТУП**

**Актуальність теми**.

У структурі шкірної патології серед хронічних дерматозів алергічні захворювання шкіри посідають домінуюче місце (Калюжна Л.Д., 1997, Смирнова Г.І., 1998, Williams H.S., 1995; Grosshans E., 1996, Nishioka K., 1996). Спостереження останніх років свідчать про підвищення питомої ваги алергодерматозів у загальній структурі захворюваності: за даними ВООЗ з 2000 року вони посідають перше місце ( Хамаганова І.В., 2000). Згідно останніх досліджень Українського НДІ дерматології та венерології показник розповсюдженості контактного дерматиту (КД) у дорослих та дітей дорівнює відповідно 13 і 15% і продовжує зростати - за останні 10 років розповсюдженість КД серед дорослого населення України зросла на 22 %, серед дитячого – на 123% (Солошенко Е.Н., 2000).

Актуальним на Україні є питання чіткої диференціації між простим та алергічним контактним дерматитом (АКД), де на відміну від інших країн не існує вироблених стандартів для постановки епікутанних тестів в дерматологічних клініках з метою встановлення точного діагнозу ( Eisen M., 2001, Rycroft R., 1995, Guin J., 1995 ) Діагноз “алергічний контактний дерматит” не є повним без чіткого встановлення причини – алергену, що явився чинником імунологічних змін в шкірі і відповідних клінічних проявів. Навіть найсучасніший курс лікування, проведений хворому на АКД, не дасть бажаних результатів без встановлення причини хвороби. Інтерес до АКД внаслідок косметичних засобів зумовлений змінами в економіці країни: за останні 12 років імпорт промислових виробів в Україну неодноразово підвищувався. Ринок переповнений косметичними, миючими та пральними засобами закордонного та вітчизняного виробництва, що без сумнівів підвищує концентрацію косметичних алергенів в оточуючому середовищі. Широке застосування продуктів хімії та косметичних засобів сприяло зміні реактивності організму, зниженню імунорезистентності та зростанню сенсибілізації населення. Відсутність на Україні протестованих інгредієнтів в косметичній продукції не дозволяє дати адекватну оцінку джерел контакту населення з потенційними алергенами.

Високий рівень розповсюдженості, невирішеність багатьох питань діагностики АКД, тенденція до збільшення рівня сенсибілізації населення, відсутність стандартизованих даних про можливі джерела потенційних побутових алергенів в оточуючому середовищі обумовлюють актуальність цієї проблеми.

Переважна локалізація на обличчі та руках веде за собою втрату працездатності ( Хамаганова И.В.2000 ) і зумовлює ті обставини, що клінічні симптоми АКД зазвичай розвиваються на фоні зниженого настрою, іноді супроводжуються астеноневротичними чи тривожно-депресивними реакціями (Groot AC, 1994) . В останній час з’явились дані про те, що деякі шкірні алергени є також канцерогенами ( Rycroft R.J.G. Menne T. Frosch P.J., 1995 ).

**Мета досліджень**: Удосконалення діагностики та лікування алергічного контактного дерматиту, спричиненого косметичними засобами, на підставі вивчення патогенетичної ролі імунного статусу.

**Задачі дослідження:**

1. Провести скрінінг поширеності алергічного контактного дерматиту внаслідок застосування косметичних засобів серед пацієнтів дерматологічних та косметологічних лікарень.
2. Вивчити особливості клінічних проявів алергічного контактного дерматиту, спричиненого косметичними засобами.
3. Дослідити в динаміці імунологічний статус у хворих на алергічний контактний дерматит внаслідок застосування косметичних засобів.
4. Визначити у цих хворих функціональний стан шлунково-кишкового тракту.
5. Визначити основні косметичні алергени, що спричиняють алергічний контактний дерматит.
6. Розробити комплексний метод лікування хворих на алергічний контактний дерматит, спричинений косметичними засобами, а також оцінити вплив цього методу на імунний статус.

**Об’єкт дослідження**: хворі на алергічний контактний дерматит, що виник внаслідок застосування косметичних засобів.

**Предмет дослідження**: особливості поширеності, клінічного перебігу, імунологічного статусу, функціональних змін ШКТ у хворих на АКД, результати лікування

**Методи дослідження**:

1. Клінічні – аналіз скарг, анамнезу життя, алергологічного анамнезу та об’єктивного стану.

2. Імунологічні – шкірні тести з косметичними алергенами стандартних серій, визначення процентного вмісту субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD22) з використанням панелі моноклональних антитіл; в якості моноклональних антитіл до диференціюючих антигенів лімфоцитів використовували антитіла, розроблені Інститутом експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України

3. Імуноферментні – Визначення імуноглобулінів класів М, G, А, загальногоIgЕ проводилось за допомогою тест-систем Labodia виробництва Hema методом твердофазного ІФА.

4. Допплерографічні – метод ультразвукового дослідження печінки та жовчного міхура.

5. Скопічні – ФГДС.

6. Статистичні методи з оцінкою достовірності виявлених результатів.

**Наукова новизна роботи**

Визначено розповсюдженість АКД, спричиненого косметичними засобами серед дерматологічних хворих.

Деталізовано особливості клінічної картини АКД, чинником якого є косметичні алергени, за допомогою епікутанних тетстів з набором із 16 косметичних алергенів стандартної європейської серії.

Вивчено особливості імунологічного статусу, функціонального стану ШКТ і печінки у хворих на АКД, що виник внаслідок застосування косметичних засобів.

Показано, за допомогою епікутанних тестів, які косметичні алергени частіше викликають АКД в нашій країні.

Встановлено, що диференційований підхід щодо лікування хворих на косметичний АКД з урахуванням імунного стану та супутньої патології, дозволяє зкоротити терміни лікування та покращити якість життя таких хворих.

**Практичне значення роботи:**

Був розроблений алгоритм діагностики, лікування та профілактики АКД, спричиненого косметичними засобами, з урахуванням стану імунного статусу та функціонального стану ШКТ.

На підставі результатів епікутанних тестів щодо алергенів-чинників косметичного АКД для кожного хворого були розроблені адекватні рекомендації стосовно можливої перехресної сенсибілізації з метою виключення контакту хворого з потенційними для нього алергенами, що є найпершим та найважливішим кроком на шляху до видужання.

Розроблено ефективний, доступний для широкого впровадження в практику метод лікування хворих з використанням імуномодуляторів Ербісолу та Ехінацеї композитум С, пробіотика Біфіформ, ентеросорбенту Ентеросгель, який дозволяє зкоротити термін лікування на 11,2±1,5 дня, зменшити кількість рецидивів в 2,5 разів порівняно з традиційними Запропоновано диференційований підхід до призначення пробіотиків та імуномодуляторів залежно від клінічних ознак. Проведено порівняльну оцінку клінічної цінності діагностичних критеріїв, показано необхідність епікутанного тестування і оцінки алергологічного статутсу у кожного хворого на АКД, спричинений косметичними засобами. Вивчено деякі епідеміологічні особливості даної патології (частота, клінічні прояви).

Установлено особливості та характер сенсибілізації до косметичних алергенів, зміни клітинного та гуморального імунітету, функціональні зміни з боку ШКТ. Показано, що визначення алергена-чинника за допомогою епікутанного тестування із застосуванням наборів алергенів стандартних серій є небхідним заходом для постановки точного діагнозу.

Результати дисертації впроваджено в роботу міських шкірно-венерологічних диспансерів № 4, 5 та обласного шкірно-венерологічного диспансеру м.Києва, міської шкірно-венерологічної лікарні м.Києва.

**Апробація результатів дисертації**

Матеріали дисертації було докладено на міжнародній науково-практичній конференції «Захворювання та вікові особливості шкіри, їх генетична детермінованість» (м.Київ, 2003), науково-практичній конференції «Вік та шкіра» (м.Київ, 2004), науково-практичній конференції „Шкіра та внутрішні хвороби, дерматологічні синдроми” (м.Київ, 2005), науково-практичній школі „Розробки молодих вчених дерматовенерологів” (м.Київ, 2005), VIII Міжнародному конгресі по пластичній естетичній реконструктивній хірургії, онкології та дерматології (м.Одеса, 2005).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 8 друкованих праць: 4 статті (із них 4 в моноавторстві) у журналах, визнаних ВАК України як фахові наукові видання, 4 тези доповідей.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації подано теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що полягає в підвищенні ефективності діагностики та лікування хворих на АКД, спричинений косметичними засобами, шляхом використання у якості діагностикуму епікутанного тестування з набором із 16 косметичних алергенів, а також диференційованого призначення імуномодуляторів, пробіотиків, ентеросорбентів на підставі встановлення патогенетичної ролі порушень імунітету та дисфункцї ШКТ. Серед пацієнтів дерматологічних та косметологічних лікарень частота виникнення сенсибілізації населення на косметичні засоби дорівнює 25%.

1. Встановлено що, для косметичного АКД характерні: обтяжений сімейний та індивідуальний алергологічний анамнез, супутні алергічні захворювання інших систем і органів. Клінічна картина АКД характеризувалась поліморфізмом і залежала від виду косметичного алергену, індивідуальної реактивності організму, гостроти процесу. У 77% випадків патологічний процес локалізувався на шкірі обличчя: в періорбітальній, коловушній, періоральній ділянках.
2. Проведення епікутанного тестування виявило полівалентну сенсибілізацію (на 96 хворих 163 позитивних реакцій) до косметичних алергенів у хворих на АКД. Найбільша сенсибілізація відмічалась до консервантів - суміші парабенів (25%) та формальдегіду (17 %), а також парфумерних додатків (23 %). Епікутанні тести зі стандартизованими алергенами дозволяють в більшості випадків виявити причинний алерген та уникнути застосування топічних кортикостероїдів у лікуванні таких хворих. Точне визначення алергена-чинника за допомогою шкірного тестування є водночас ефективним діагностичним заходом і найпершим кроком у лікуванні алергічного контактного дерматиту.
3. Показано за результатами імунологічних досліджень, що більше, ніж у половини хворих на косметичний АКД існує зниження загального рівня Т-лімфоцитів на 48%, порушення фенотипного профілю Т-клітин за рахунок переважного зниження рівня Т-супресорів (на 43,7%). Підвищення рівня В-лімфоцитів на 41% є компенсаторно-адаптаційною реакцію організму, також у обстежених хворих на АКД в наявності дисімуноглобулінемія, де дефіцит імуноглобулінів А, G асоційований зі значним підвищенням вмісту IgЕ.
4. У 30% хворих косметичний АКД існує на фоні патології гастродуоденальної системи у вигляді гастриту типу В та гастродуоденіту, та гепатобіліарної системи - переважно у вигляді дискінезій жовчовивідних шляхів.
5. Вироблений алгоритм діагностики АКД, спричиненого косметичними засобами, та диференційоване призначення імунокоректорів Ербісола та Ехінацеї композитум С, сорбента Ентеросгель та пробіотика Біфіформ дозволило досягти позитивиних результатів у 93,8% хворих, зкоротити термін лікування на 11,2±1,5 дня, зменшити кількість рецидивів в 2,5 рази.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. На кожного хворого на АКД, спричинений косметичними засобами, необхідно заводити алергологічний паспорт, ретельно збирати алергологічний анамнез з метою встановлення групи алергенів, які відіграли патогенетичну роль у виникненні даної патології з метою зменшення спектру пошуку, а після цього проводити епікутанне тестування, яке є ефективним, точним і неінвазивним діагностичним критерієм.
2. При наявності ознак дисбалансу імунної системи хворим доцільно призначати Ербісол по 2 мл внутрішньом’язово №10 через день на протязі 20 діб чи Echinacea compositum S по 2,2 мл внутрішньом’язово на 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28 доби терапії, під контролем показників імунного статусу за даними імунограми до лікування і через 1 місяць після його закінчення.
3. Всім хворим на АКД, спричинений косметичними засобами, доцільно призначати ентеросорбент Ентеросгель та пробіотик Біфіформ з метою найшвидшої елімінації алергену та відновлення нормального мікробіоценозу кишківника.
4. Кожному хворому доцільно надавати індивідуальні письмові рекомендації щодо можливої перехресної сенсибілізації з метою запобігання виникнення рецидиву захворювання.
5. **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**
6. Бобков А.И., Семенова В.В. Опыт использования иммуноанализатора АКСЭСС в многопрофильных лечебных учреждениях. // Клиническая лабораторная диагностика.-1997.-№ 6.-С.56-57.
7. Глухенький Б.Т., Грандо С.А. Иммунозависимые дерматозы: экзема, атопический дерматит, истинная пузырчатка, пемфигоиды. - Киев: Здоров’я, 1990.- 478 С.
8. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология // Астропринт.- 1999.- 604 С.
9. Земсков А.М. Доступные методы оценки и коррекции иммунных нарушений у больных. // Клиническая лабораторная диагностика.-1997.-№ 3.-С.3-4.
10. Казмирчук В.Е. Иммунные нарушения при аллергических дерматозах // Дерматология и венерология.- 2001.- № 3. – С.15-19.
11. Компендиум 2001/2002 – лекарственные препараты / Под редакцией В.Н. Коваленко., А.П. Викторова – К.: МОРИОН, 2001. – 1536 С.
12. Лабораторные исследования в клинике: Справочник/ Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др./ Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368С.
13. Лечение кожных болезней: Руководство для врачей/ Под ред. А.Л. Машкиллейсона. – М.: Медицина, 1990. – 560 с.
14. Лобашов С.Г. Алергічні дерматози у робочих машинобудівного виробництва: Автореф. дис… к-та мед. наук: 14.01.20 /Одеський мед.інститут. – Одеса, 1999. – 38 с.
15. Передерий В.Г., Земсков А.М. Бычкова Н.Г. Земсков В.М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. Киев, Здоров’я, 1995. – 211с.
16. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и патологии. // Иммунология.-1994.- №6.-С.6-9.
17. Порядин Г.В. Аллергия и иммунопатология. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999.- 282 с.
18. Потемкина Е.Е., Манукян Л.М., Иванец Т.Ю. ИФА в лабораторной диагностике иммунообусловленной патологии человека. // Клиническая лабораторная диагностика.-1998.-№ 2.-С.41-43.
19. Потемкина Е.Е., Манукян Л.М., Иванец Т.Ю. Иммуноферментный анализ (ИФА) в лабораторной диагностике иммунообусловленной патологии человека. // Иммунология.-1998.-№ 2.-С.41-43.
20. Пыцкий В.И.. Аллергические заболевания.- М.:Триада Х, 1999.- 430 с.
21. Савенкова В.В. Диференційована зовнішня терапія хворих на алергодерматози з використанням нових вітчизняних препаратів, що містять бетаметазон (Клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. … к-та мед. наук: 14.01.20 / Український науково-дослідний інститут дерматології та венерології. – Харків, 2000. – 19 с.