

МОДИФИКАТОРЫ ЛЕЙКОТРИЕНА В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Узаков О.Ж, Муратова Ж.К.

Международная высшая школа медицины, г. Бишкек,
Ошский государственный университет, г.Ош, Кыргызстан

Резюме. В статье приведены новые сведения по использованию ингибитора лейкотриеновых рецепторов - монтелукаста (Синглона) при лечении атопического дерматита в детском возрасте.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, лечение, ингибитор лейкотриеновых рецепторов, Синглон.

БАЛДАРДАГЫ АТОПИКАЛЫК ДЕРМАТИТИН ДАРЫЛООДО ЛЕЙКОТРИЕНДИН МОДИФИКАТОРЛОРУ

Узаков О.Ж, Муратова Ж.К.

Эл аралык жогорку медицина мектеби, Бишкек ш.,
Ош мамлекеттик университети, Ош ш., Кыргызстан

Корутунду. Макалада балдар курагындагы атопиялык дерматитти дарылоодо лейкотриендик рецепторлорунун ингибитору - монтелукасты (Синглон) колдонуу боюнча жаңы маалыматтар келтирилген.

Түйүндүү сөздөр: атопиялык дерматити, балдар, дарылоо, ингибитор лейкотриендик рецепторлорунун ингибитору, Синглон.

LEUKOTRIENE MODIFIERS IN THERAPY OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Uzakov O.Zh., Muratova Zh.K.

International High School of Medicine, Bishkek,
Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Rezume: The article presents new information on the use of an inhibitor of leukotriene receptor - Montelukast (Singlon) in the treatment of atopic dermatitis in children.

Keywords: atopic dermatitis, children, treatment, an inhibitor of leukotriene receptors, Singlon.

Актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), прогнозируется дальнейший рост числа аллергических заболеваний [1, 2, 5, 8, 9]. Согласно данным Европейской белой книги по аллергии, в Европе аллергией на 1999 год в целом страдал каждый третий ребенок, каждый десятый – имел бронхиальную астму [7]. По данным Всемирной организации по аллергии (WAO, White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary) [9], распространенность аллергических заболеваний во всем мире приобретает катастрофические масштабы, причем как в развитых, так и в развивающихся странах. Чрезвычайно серьезной стала проблема аллергии в детском возрасте - за последние 20 лет рост ее распространенности у детей выражен в особенной степени [7, 10].

Установлено, что лейкотриены занимают ключевое место в

патогенезе широкого спектра воспалительных заболеваний, включая бронхиальную астму (БА), аллергический ринит (АР), atopический дерматит (АД), крапивницу, атеросклеротические поражения сердечно-сосудистой системы, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, рак и др. [3, 11].

Источником ЛТ является арахидоновая кислота, образующаяся из мембранных фосфолипидов под влиянием фермента фосфолипазы А₂ в результате воздействия на мембрану клеток различных повреждающих агентов. ЛТ образуются в процессе дальнейшего метаболизма арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути с участием клеток воспаления (полиморфноядерных лейкоцитов, базофилов, тучных клеток, эозинофилов, макрофагов). Среди новых препаратов, контролирующих течение БА, АД, АР, крапивницы, все более

заметную роль в мире как средство базисной противовоспалительной терапии играют модификаторы лейкотриенов (в частности, монтелукаст) [11]. Наиболее часто назначаемым антилейкотриеновым препаратом в США и странах Европы является монтелукаст [2]. В отличие от зафирлукаста (другого антагониста CysLT-1 рецептора) монтелукаст не проявляет лекарственного и пищевого взаимодействия, что значительно улучшает комплаенс у пациентов [11]. В Международных рекомендациях по лечению астмы и аллергического ринита (GINA, PRACTALL, ARIA) антилейкотриеновые препараты представлены как альтернатива в определенных клинических ситуациях назначаемым местно глюкокортикостероидам (ГКС). Эффективность и безопасность антилейкотриеновых лекарственных средств доказаны в многочисленных исследованиях [1, 4].

В Кыргызской Республике (КР) зарегистрирован дженерик

монтелукаста – Синглон (Gedeon Richter Plc., Венгрия). Препарат для детей выпускается в виде жевательных таблеток по 4 и 5 мг в таблетках, покрытых оболочкой. Монтелукаст (Синглон) обладает пероральной активностью, с высокой степенью сродства и избирательностью связывается с CysLT-1 рецептором. В КР модификаторы лейкотриенов до сих пор назначаются редко, несмотря на большое число пациентов (детей и взрослых) с БА, АД, АР и крапивницей, которым они показаны [2]. Исследования эффективности антилейкотриеновой терапии у детей и взрослых больных, страдающих АД, пока не позволяют дать однозначного заключения.

Материал и методы. Под нашим наблюдением с октября 2013 по июль 2016 г. находились 102 пациента, страдавших atopическим дерматитом. Среди них было 70 девочек, 32 мальчика в возрасте от 6 до 14 лет. У всех пациентов имелись признаки экзацербации кожного

процесса, постоянный зуд, повышенная возбудимость, беспокойство. У 42 детей сильный зуд приводил к расстройству сна. Диагноз впервые был установлен от 2 нед. до 8 лет назад.

В клинической картине АД у детей преобладали генерализованные формы (58%) в виде экссудативного (55,9%), эритематозно-сквамозного с лихенизацией (24,7%) и эритематозно-сквамозного (19,3%) вариантов течения.

При постановке диагноза во всех случаях ориентировались на следующие признаки [1]: наличие заболевания в раннем возрасте; наличие аллергических заболеваний у родителей и/или родственников пробанда; зуд кожных покровов разной интенсивности; типичная морфология кожных высыпаний в виде стойкой гиперемии или преходящей эритемы, папуловезикулезных высыпаний на эритематозном фоне с экссудацией или инфильтрацией, сухости кожи, шелушения, лихенификации; типичная локализация поражения

кожных покровов; хроническое рецидивирующее течение; высокий уровень общего IgE в сыворотке крови.

По данным аллергологического обследования у 32,2% детей с АД наблюдалось повышенное содержание общего IgE в сыворотке крови. Уровень общего IgE в сыворотке крови колебался от 215 до 3084 МЕ/мл, и в среднем составлял $503 \pm 22,4$ МЕ/мл. 37 из 70 пациентов ранее получали повторные курсы терапии, включавшие антигистаминные препараты, пробиотики, пребиотики, наружные противовоспалительные средства, включая топические глюкокортикоидные препараты.

Клинические проявления заболевания соответствовали возрастному периоду пациентов. У 19 детей в возрасте от 6 до 12 лет в клинической картине преобладали лихеноидные папулы сероватого цвета, фолликулярные папулы, эксфолиации. Патологический процесс был наиболее выражен в локтевых сгибах и подколенных

складках, на шее, за ушными раковинами. Выявлялась разной степени выраженности отечность век с углублением естественных складок на них. На коже боковых поверхностей туловища, спины располагались полушаровидные фолликулярные папулы. На кистях имелись инфильтрированные очаги. У 31 из 49 детей в этой группе отмечалась выраженная сухость кожных покровов, явления атопического хейлита. У 27 пациентов ухудшение течения кожного процесса было в холодное время года, улучшение - в летнее. У 8 из 49 детей выраженной зависимости кожного процесса от времени года не отмечалось.

У 23 детей от 12 до 14 лет очаги поражения имели преимущественную локализацию в верхней части тела. Отмечена выраженная лихенификация в локтевых сгибах, подколенных впадинах. На руках очаги выявлялись не только на сгибательной, но и на разгибательной поверхности. Диффузно располагались лихеноидные плос-

кие полигональные и округлые полушаровидные папулы. У 4 девочек наблюдалось ухудшение течения кожного процесса в холодное время года, улучшение - в летнее. У 19 из 27 пациентов выраженной зависимости кожного процесса от времени года не отмечалось, но у 9 из них наблюдалось значительное улучшение состояния после купаний на озере Иссык-Куль в сочетании с солнечной инсоляцией в летнее время.

Критериями включения в настоящее исследование являлись:

- 1). клинические признаки АД в стадии обострения;
- 2). степень тяжести АД от 20 до 60 баллов SCORAD (у пациентов колебалась от 32.5 до 74.4 баллов);
- 3). возраст старше 4 мес.

Критериями исключения являлись:

- 1). состояние эритродермии;
- 2). гиперчувствительность к компонентам применяемых средств;
- 3). возраст младше 6 лет;

4). терапия системными глюкокортикоидными средствами, средствами, восстанавливающими целостность кожного барьера и увлажняющими в течение предшествующих 4 нед.;

В ходе исследования была обязательной регистрация любых нежелательных явлений для дальнейшей оценки безопасности монтелукаста. Лечение всем пациентам проводилось в стационарных условиях. Монтелукаст назначался внутрь 1 раз в сутки за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. Доза для детей в возрасте от 6 до 14 лет составляла одну жевательную таблетку по 5 мг в сутки. Индивидуального подбора дозировки для этой возрастной группы не требовалось. Продолжительность лечения составляла от 10-12 до 30 дней. После выписки из стационара родителям детей с АД рекомендовалось принимать препарат до 1 месяца. Оценка клинической эффективности синглона проводилась через 10 и 30 дней.

Помимо наружной терапии все пациенты получали внутрь антигистаминные средства в возрастных дозировках в течение первых 7-10 дней терапии. У всех больных, получивших синглон, в динамике терапии оценивалась тяжесть кожного процесса с использованием стандартизованного индекса SCORAD. Индекс SCORAD определялся формулой, в которой комплексно учитывались распространенность кожных высыпаний, их морфология, степень выраженности проявлений и тяжесть субъективных ощущений пациента:

$$A/5+7 B/2+C,$$

где А - распространенность; В - интенсивность; С - субъективные симптомы.

Распространенность (площадь) поражения (0-100%) определялась путем использования правила «девяток». Очаги, принимаемые во внимание, имели только воспалительные поражения. Сухая кожа не учитывалась.

Интенсивность (0-18) оценивался каждый из шести признаков (эритема, отек/образование папул, мокнутие/корки, экскориации, лихенизация, сухость) в средней интенсивности по шкале от 0 до 3 баллов: 0 - отсутствие, 1 - легкий, 2 - среднетяжелый, 3 - тяжелый. Сухость оценивалась на невоспаленной коже.

Субъективные симптомы (0-20): аналогичная шкала (0-10) оценки следующих симптомов: зуд и потеря сна.

В таблице отражена динамика клинических показателей оценки тяжести АД с использованием

стандартизованного индекса SCORAD.

Обсуждение. После проведенной терапии у всех пациентов было отмечено уменьшение зуда, эритемы, отечности на 10-ый день применения монтелукаста, в дальнейшем регресс высыпаний продолжался. Ко дню выписки из стационара самочувствие всех детей улучшилось, уменьшилось беспокойство.

Оценка динамики клинических проявлений (по динамическому коэффициенту SCORAD) проводилась на 10 и 30 дни лечения (Табл.).

Таблица

**Динамика клинических проявлений
(в баллах по коэффициенту SCORAD)**

N	1 день	10 день	30 день
N=20	40,33	35,36	9,82*
N=32	33,40	23,59	5,73*

Примечание: * - достоверность различий между исходными и конечными значениями показателя в каждой группе ($p < 0,001$).

В группе детей, страдающих среднетяжелой степенью тяжести АД, отмечена положительная

динамика в течении клинического процесса: к 10 дню зуд прекратился, побледнела эритема, уменьшилось

шелушение, не было следов расчесов; к 30 дню - эритема разрешилась, остались очаги лихенизации, сухость кожи и шелушение в периорбитальных областях, нормализовался сон, зуд исчез. Клиническая ремиссия развилась у всех детей.

По окончании курса терапии индекс SCORAD снижался до 4-8 баллов ($p < 0,001$). Терапию все пациенты переносили хорошо, побочных реакций и нежелательных явлений ни в одном случае отмечено не было. Не было отмечено какого-либо отрицательного воздействия проводимой терапии на показатели периферической крови, мочи.

Полученные нами данные позволяют рекомендовать монтелукаст для продолжительной терапии обострений атопического дерматита у детей в различных возрастных группах.

Выводы:

1. Синглон (Монтелукаст, Геден Рихтер, Венгрия) назначаемый в виде жевательных

таблеток, эффективен у 72,3% пациентов в возрасте от 6 до 14 лет, страдающих атопическим дерматитом.

2. Клиническая эффективность монтелукаста сопровождается снижением индекса SCORAD, сокращением периода обострения и продлением ремиссии атопического дерматита, а также снижением содержания общего IgE в сыворотке крови.

4. Комплексная терапия атопического дерматита с включением синглора детьми переносится хорошо, побочных реакций и нежелательных явлений ни в одном случае отмечено не было. Не было отмечено какого-либо отрицательного воздействия проводимой терапии на показатели периферической крови, мочи.

5. Успех в лечении детей с АД препаратом синглон может объясняться также комплексностью проводимой терапии, включающей элиминационные мероприятия, диетотерапию, длительное проведение фармакотерапии, в том числе

и наружной, и комплекса реабилитационных мер.

Литература

1. Аллергология и иммунология / под ред. А.А.Баранова и Р.М.Хайтова: Союз педиатров России. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Союз педиатров России, 2011. – 256 с. – (Клинические рекомендации для педиатров).
2. Атопический дерматит: новые аспекты этиопатогенеза, клиники, диагностики, терапии и профилактики: Учебное пособие / Составители: О.Ж. Узаков, Ж.К. Муратова, Б.Д. Кудаяров. – Ош. 2012. - стр. 52.
3. Василевский И.В., Скепьян Е.Н. // *ARS Medica*. –2011. – №3. – С.159–172.
4. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М. и др. // *Вопр. соврем. педиатр.* – 2010. – №6. – С.45–51.
5. Стандартизованные эпидемиологические исследования АЗ у детей: Пособие для врачей. М., 1998.
6. Currie G.P., Srivastava P., Dempsey O.J., Lee D.K. // *Q. J. Med.* – 2005. – V.98. – P.171–182.
7. European Allergy White Paper: Research, Epidemiology, Public health, Brussels, 1999.
8. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351:1225–32.
9. WAO White Book on Allergy 2011. – 2012: Executive Summary.
10. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N, and the ISAAC Phase One Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004; 61:609–15.
11. Wenzel S.E. Antileukotriene Therapy in Asthma / in Middleton’s Allergy: Principles and Practice, 7th ed. – 2008. – Mosby, Imprint Elsevier. – P.1619–1629.