

УДК 616-056.3-053.2 (082)

НОВЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Узаков О.Ж.¹, д.м.н., профессор, Сулайманов Ш.А.², д.м.н., профессор,
Муратова Ж.К.², к.м.н., доцент, Жуманалиева М.Б.³

Международная высшая школа медицины¹, г.Бишкек

Ошский государственный университет², г.Ош

Жалал-Абадский государственный университет, г.Жалал-Абад³

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

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

АТОПИКАЛЫК ДЕРМАТИТ МЕНЕН ООРУГАН БАЛДАРДЫН ДАРЫЛООДОГУ ЖАНЫ ИННОВАЦИЯЛЫК ТЕХНОЛОГИЯЛАР

Узаков О.Ж.¹, м.и.д., профессор, Сулайманов Ш.А.², м.и.д., профессор, Муратова Ж.К.², м.и.к., доцент, Жуманалиева М.Б.³
Эл аралык медициналык жогорку мектеби¹, Бишкек ш.

Ош мамлекеттик университети², Ош ш., Жалал-Абад мамлекеттик университети³, Жалал-Абад ш.

Макалада балдардын атопиялык дерматитинде колдонулуучу лейкотриен рецепторлорун басаңдатуучу – монтелукасты (Синглон) колдонуу боюнча жаңы маалыматтар келтирилген.

Ачык сөздөр: атопиялык дерматити, балдар, дарылоо, лейкотриен рецепторлорун басаңдаткыч, Синглон.

NEW INNOVATIVE TECHNOLOGY IN TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

Uzakov O.Zh.¹, Sulaimanov Sh.A.², Muratova Zh.K., Jumanaliev M.B.³

International School of Medicine¹, Bishkek

Osh State University², Osh, Jalal-Abad State University³, Jalal-Abad city

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. Согласно данным современной научной литературы и всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), прогнозируется дальнейший рост числа бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита [1, 2, 3, 17, 29, 30, 33].

По данным Европейской белой книги по аллергии, в Европе аллергией на 1999 год в целом страдал каждый третий ребенок, каждый десятый – имел бронхиальную астму [22]. По данным Всемирной организации по аллергии (WAO, White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary) [30], 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 [13, 14, 22, 31].

Заболевания аллергической природы

(АЗ) являются одной из наиболее острых проблем в повседневной медицинской практике. Их широкая распространенность, ранняя манифестация, большое число осложнений, резистентность к базисной терапии, а также большие экономические затраты на лечение вывели проявления аллергии в число наиболее значимых социальных болезней [1].

Как представлено в таблице №1, наряду с ведущей ролью гистамина чрезвычайно важную роль в развитии АЗ играют липидные медиаторы аллергии – лейкотриены (ЛТ). Установлено, что лейкотриены занимают ключевое место в патогенезе широкого спектра воспалительных заболеваний, включая бронхиальную астму (БА), аллергического ринита (АР), атопического дерматита (АД), крапивницу, атеросклеротические поражения сердечно-сосудистой системы, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, рак и др. [4, 6, 15, 18, 24, 32].

Таблица 1 - Медиаторы симптомов аллергических заболеваний

Заболевание и симптомы	Патофизиологический механизм	Предполагаемые медиаторы
Аллергический ринит		
Зуд	Стимуляция нервных окончаний	Гистамин (H1), простагландины.
Заложенность носа	Отек слизистой	Гистамин (H1-), кинины, LTC4, LTD4, LTE4.
Чиханье	Стимуляция нервных окончаний	Гистамин (H1-), LTC4, LTD4, LTE4.
Ринорея	Стимуляция секреции слизи	Гистамин (H1-): прямое действие и через мускариновый эффект; LTC4, LTD4, LTE4.
Неспецифическая гиперреактивность	Поздняя фаза ответа	Эйкозаноиды, хемокины.
Бронхиальная астма		
Приступ удушья	Бронхоспазм	Гистамин (H1-), LTC4, LTD4, LTE4, PGD2, тромбоксан A2, ФАТ.
	Отек слизистой	Гистамин (H1-), LTC4, LTD4, LTE4, PGE2, ФАТ, брадикинин.
	Гиперсекреция слизи	Гистамин (H1-, H2-), LTC4, LTD4, LTE4, эйкозаноиды, ПГ-генерирующий фактор.
	Поддержание аллергического воспаления	Хемокины для эозинофилов, ЛТВ4, ФАТ.
Атопический дерматит		
Зуд кожи, экзема, сухость кожи, лихенизация	Аллергическое воспаление и нарушение барьерной функции кожи	Гистамин, эйкозаноиды, фактор активации тромбоцитов
Крапивница		
Отек Гиперемия Зуд	Повышение проницаемости сосудов Вазодилатация Стимуляция нервных окончаний	Гистамин (H1-), PGD2, ФАТ, брадикинин, LTC4, LTD4, LTE4. Гистамин (H1-), ПГ, ФАТ, брадикинин. Гистамин (H1-).

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) [10, 11, 26, 28].

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) [7, 15, 20, 25].

Видимая аллергическая симптоматика – это только «пик аллергического айсберга». Такие заболевания, как БА, АД и АР, даже в период клинической ремиссии характеризуются наличием хронического

воспалительного процесса [6, 9, 19, 21]. Поэтому пациенты должны получать противовоспалительную терапию не только в период острых клинических проявлений, но и на этапе реабилитации [1, 2, 18, 32].

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, 11, 12, 18, 23].

В Кыргызской Республике 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, 3].

В связи с изложенным выше становится

понятным практический интерес, проявляемый фармакологами и клиницистами к новой группе антиаллергических средств - антагонистов и ингибиторов ЛТ [1, 5, 32].

Антилейкотриеновая терапия. Как известно, в настоящее время назначение антилейкотриеновых препаратов практикуется при бронхиальной астме любой степени тяжести [1].

У многих больных АД в крови повышен уровень циркулирующих эозинофилов и базофилов, а соответственно, и цистеиновых лейкотриенов [1, 2, 4, 18].

Существуют два различных типа лейкотриен-модулирующих препаратов - ингибитор 5-липоксигеназы zileuton и антагонисты лейкотриеновых рецепторов монтелукаст (синглон) и зафирлукаст. Ингибитор 5-липоксигеназы действует на раннюю стадию синтеза всех лейкотриенов, включая ЛТВ₄. Теоретически снижение активности ЛТВ₄ может быть в лечении атопических заболеваний более важным, чем ингибирование цистеиновых рецепторов [18].

Опубликовано огромное количество исследований, посвященных оценке терапевтической эффективности модификаторов лейкотриенов при БА у детей и взрослых [1, 5, 6, 7, 9, 12, 20, 30].

Что касается АД, то точные механизмы действия ингибиторов цистеиновых лейкотриенов и показания к их применению по-прежнему недостаточно изучены. Исследования эффективности антилейкотриеновой терапии у детей и взрослых больных, страдающих АД, пока не позволяют дать однозначного заключения.

Однако для подтверждения эффективности антилейкотриеновых препаратов, определения оптимального срока и дозы их применения в лечении АД как у детей, так и у взрослых необходимо проведение длительных плацебо-контролируемых исследований.

В Кыргызской Республике 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.

Монтелукаст принимается внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Доза для детей в возрасте от 6 до 14 лет: одна жевательная таблетка 5 мг в сутки. Индивидуального подбора дозировки для этой возрастной группы не требуется. Дети в возрасте от 2 до 5 лет: разовая доза – одна жевательная таблетка 4 мг в сутки. Индивидуального подбора дозировки для этой возрастной группы не требуется. Допускается назначение монтелукаста одновременно с другими видами лечения БА или АР.

Продолжительность лечения: минимум 2–3 месяца, при необходимости прием препарата может быть продлен до 12 месяцев [4, 5, 11].

К сожалению, в русскоязычной доступной медицинской литературе практически не встречается работы по применению антилейкотриеновых препаратов при атопическом дерматите в детском возрасте.

Таким образом, информация о новой стратегии лечения наиболее распространенных аллергических заболеваний, представленная в данной статье, представляет большой научно-практический интерес для широкой медицинской общественности, включая педиатров, терапевтов, семейных врачей, аллергологов. Применение монтелукаста (Синглоне) в рассмотренных клинических ситуациях представляет собой новую медицинскую технологию, соответствующую современному развитию знаний [1, 2, 16, 27].

Материал и методы. Под нашим наблюдением с октября 2013 по июль 2014 г. находились 32 пациента, страдавших атопическим дерматитом. Среди них было 20 девочек, 12 мальчиков в возрасте от 6 до 14 лет. У всех пациентов имелись признаки экзацербации кожного процесса, постоянный зуд, повышенная возбудимость, беспокойство. У 22 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 пробаанда;
- зуд кожных покровов разной интенсивности;
- типичная морфология кожных высыпаний в виде стойкой гиперемии или преходящей эритемы, папуловезикулезных высыпаний на эритематозном фоне с экссудацией или инфильтрации, 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.

16 из 32 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 распространяются полушаровидные фолликулярные папулы. На кистях имелись инфильтрированные очаги. У 11 из 19 детей в этой группе отмечалась выраженная сухость кожных покровов, явления атопического хейлита. У 11 пациентов ухудшение течения кожного процесса в холодное время года, улучшение – в летнее. У 3 из 19 детей выраженной зависимости кожного процесса от времени года не отмечалось.

У 13 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 плоские полигональные и округлые полушаровидные папулы. У 1 девочки наблюдалось ухудшение течения кожного процесса в холодное время года, улучшение – в летнее. У 9 из 13 пациентов выраженной зависимости кожного процесса от времени года не отмечалось, но у 3 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, восстанавливающими целостность кожного барьера и увлажняющими в течение предшествующих 4 нед.;

В ходе исследования была обязательной регистрацией 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 одна жевательная таблетка 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 рекомендовались принимать препарат в срок 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 «девятки». 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, эскориации, 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 2 отражена динамика клинических показателей оценки тяжести АД с использованием стандартизованного индекса SCORAD.

Обсуждение: После проведенной терапии у всех пациентов было отмечено уменьшение зуда, эритемы, отека на 10-ый день применения монтелукаста, в дальнейшем регресс высыпаний постепенно 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.2).

Таблица 2 - Динамика клинических проявлений (в баллах по коэффициенту SCORAD)

N	10 день	30 день
N=10	35	9
N=22	23	5

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. 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, Геденон

Рихтер) 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 со снижением индекса SCORAD, сокращением периода обострения и продлением ремиссии атопического дерматита, а также со снижением содержания общего IgE в сыворотке крови.

4. Комплексная терапия атопического дерматита с включением синглона 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. Применение монтелукаста (Синглона) представляет собой новую медицинскую технологию, соответствующую современному развитию знаний; данный препарат «принадлежит к уникальному классу лекарств», активно внедряемых в клиническую практику в последнее время.

6. Успех в лечении детей с АД препаратом синглон может объясняться также с 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. Боронбаева Э.К. Современные методологические аспекты эпидемиологических и клинических исследований аллергической патологии у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. Бишкек – 2005. 23 с.
4. Василевский И.В., Скепьян Е.Н. // Педиатр.фармакол. – 2007. – №2. – С.15–21.
5. Василевский И.В., Скепьян Е.Н. // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л.Мизерницкого, А.Д.Царегородцева. – Вып. 6. – 2006. – С.123–126.
6. Василевский И.В., Скепьян Е.Н. // ARS Medica. – 2011. – №3. – С.159–172.

7. Вознесенский Н.А. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – №3. – С.57–60.
8. Евсюкова Е.В., Федосеев Г.Б. // Аллергология. – 2000. – №4. – С.21–26.
9. Клиническая аллергология: руководво для практ. врачей / под ред. Р.М.Хайтова. – М., 2002.
10. Клиническая фармакология: учеб. / под ред. В.Г.Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – М., 2008. – 1056 с.
11. Куличенко Т.В. // Педиатр.фармакол. – 2006. – Т.3. – №4. – С.32–41.
12. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М. и др. // Вопр. соврем. педиатр. – 2010. – №6. – С.45–51.
13. Лыскова И.В. Распространенность аллергических заболеваний у детей по результатам мультицентровых исследований в рамках международной программы ISAAC: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. М., 1999. 20 с.
14. Луткова Т.С. Клинико-эпидемиологические аспекты атопического дерматита у школьников города Чебоксары: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. Чебоксары, 2005. 28 с.
15. Мачарадзе Ш.Д., Сепиашвили Р.И. // Астма. – 2006. – Т.7. - №1-2. – С.25-32.
16. Романова И.С., Кожанова И.Н., Гавриленко Л.Н. и др. // Мед.новости. – 3012. - №9. – С. 62-69.
17. Стандартизованные эпидемиологические исследования АЗ у детей: Пособие для врачей. М., 1998.
18. Angelova-Fischer I., Tsankov N. // Acta Dermatovenerol. Alp.Panonica.Adriat, 2005; 14:3:115-119.
19. Canonica G.W., Compalati E. // Clin. Exp. Immunol. –2009. – V.158. – P.260–271.
20. Leshvinsky P., Philip G., Malice M.P. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2004. – V.92. – P.367–373.
21. Currie G.P., Srivastava P., Dempsey O.J., Lee D.K. // Q. J. Med. – 2005. – V.98. – P.171–182.
22. European Allergy White Paper: Research, Epidemiology, Public health, Brussels, 1999.
23. Grainger. J., Drake-Lee. A. // Clin. Otolaryngol. – 2006. – V.31. – P.360–367.
24. Graziano R., Ilio C.D., Conti P. et al. // Ann. Clin. Labor. Scienc. – 2004. – V.34. – P.379–387.
25. Holgate S., Sampson A. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – V.161. – P.147–153.
26. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Basic and Clinical Pharmacology, 11 ed. – McGraw-Hill Medical. – 2009. – 1200 p.
27. Lagos J.A., Marshall G.D. // Ther. Clin. Risk Manag. –2007. – V.3. – P.327–332.
28. Samuelsson B. // Science. – 1983. – V.220. – P.568.
29. 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.
30. WAO White Book on Allergy 2011. – 2012: Executive Summary.
31. 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.
32. Wenzel S.E. Antileukotriene Therapy in Asthma / in Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7th ed. – 2008. – Mosby, Imprint Elsevier. – P.1619–1629.
33. Williams H, Robertson C, Stewart A, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:125–38.