



Антилейкотриеновые препараты в лечении atopического дерматита и крапивницы у детей

Жерносек В.Ф.,

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой поликлинической педиатрии
Белорусской медицинской академии последипломного
образования, Минск

Zhernosek V.F.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

Antileukotriene drugs in the treatment of atopic dermatitis and urticaria in children

Резюме. Представлен обзор литературы по возможности применения антилейкотриеновых препаратов в контроле симптомов atopического дерматита и крапивницы у детей. Обобщен опыт применения монтелукаста в лечении atopического дерматита и крапивницы.

Ключевые слова: atopический дерматит, крапивница, дети, монтелукаст.

Summary. The article provides an overview of the literature on the possible use of antileukotriene drugs to control the symptoms of atopic dermatitis and urticaria in children. The experience of the use of montelukast in the treatment of atopic dermatitis and urticaria.

Keywords: atopic dermatitis, urticaria, children, montelukast.

Антилейкотриеновые препараты широко используются в контроле симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита [1]. Накапливается опыт их клинического применения в лечении крапивницы и atopического дерматита, в том числе у детей. Обобщение этого опыта имеет большое значение для расширения возможностей улучшения результатов лечения указанных заболеваний.

Антилейкотриеновые препараты в лечении atopического дерматита

Атопический дерматит (синдром atopической экземы/дерматита) – хроническое воспалительное заболевание кожи с возрастными

особенностями клинических проявлений, характеризующееся экссувативными и/или лихеноидными высыпаниями, кожным зудом и частым инфицированием [2].

Синдром atopической экземы/дерматита (AEDES) – термин, которым заменяют устоявшийся в последнее десятилетие в отечественной педиатрии термин «атопический дерматит». Атопический дерматит раньше ассоциировали только с IgE-опосредованной аллергической гиперчувствительностью. Доказано, что хроническое воспаление кожи могут инициировать и поддерживать также не-IgE-опосредованные им-

мунные и неиммунные реакции. Фенотипические проявления болезни, обусловленные различными патогенетическими механизмами, схожи. Атопический дерматит представляет собой группу заболеваний со сходной клинической картиной, но различным патогенезом. Синдром атопической экземы/дерматита – более широкое понятие, включающее в себя атопический дерматит, опосредованный атопическим IgE -зависимым механизмом, как составную часть. Однако в клинической практике термин «атопический дерматит» пока, вероятно, останется доминирующим [1].

Клиническая манифестация атопического дерматита является результатом комплексного взаимодействия генетических, иммунных, метаболических, инфекционных, нейроэндокринных и внешнесредовых факторов. Потенциальные триггеры атопического дерматита:

1) ассоциированные с прямым контактом с кожей: туалетные принадлежности, включающие спирт, вяжущие средства, ароматизаторы; жесткие детергенты и мыла; абразивная одежда (шерсть, синтетика);

2) ассоциированные с физиологическими или эмоциональными стрессами: инфекции (особенно золотистый стафилококк, вирусы, грибы и др.), перегревание или потение, психологический стресс;

3) ассоциированные с пищей: пищевые аллергены, находящиеся в

коровьем молоке, яйцах, арахисе, орехах, сое, пшенице, рыбе, морепродуктах; пища, приготовленная с добавками.

С изменением возраста пациентов значение различных триггеров меняется: уменьшается роль пищевой гиперчувствительности, нарастает значение IV типа аллергии, сенсибилизации к ингаляционным аллергенам, из инфекционных агентов возрастает роль микрогрибов рода *Malassezia*, включается аутоиммунный механизм воспаления [1].

Патогенез атопического дерматита недостаточно понятен. Дефект в функционировании эпидермального барьера и воспаление кожи являются двумя отличительными признаками атопического дерматита.

В основе дефекта функционирования эпидермального барьера лежит несколько составляющих: 1) мутации и снижение регулирующего влияния генов, определяющих синтез структурных белков и процессы ороговения (филаггрин, филаментсоединяющий белок); 2) снижение уровня керамидов; 3) повышение уровня эндогенных протеолитических белков; 4) недостаток определенных эндогенных ингибиторов протеаз; 5) снижение уровней противомикробных пептидов (кателицидины).

Нарушение кожного барьера ведет к усилению абсорбции в кожу аллергенов и микробной ее колонизации (золо-

тистый стафилококк, микрогрибы рода *Malassezia*), что потенцирует воспаление. Иммунное воспаление в коже людей с атопическим дерматитом обусловлено Т-клеточным ответом (вначале преимущественно Т-хелперами 2-го типа, а затем преимущественно Т-хелперами 1-го типа) в результате взаимодействия различных факторов. В процессе иммунного ответа высвобождаются хемокины и провоспалительные цитокины (интерлейкины-4 и 5, фактор некроза опухолей альфа), которые стимулируют повышенную продукцию IgE и системный воспалительный ответ, приводящие к зудящему воспалению кожи [1, 5, 10–13].

В результате эволюции характера воспаления меняется спектр цитокинов, что ведет к изменению клинической картины болезни (у детей раннего возраста преобладают экссудативные, у старших – пролиферативные процессы в коже) [11].

Классификация атопического дерматита представлена в табл. 1 [1, 2].

Программа лечения пациента с атопическим дерматитом должна включать следующие составляющие:

- 1) образование ребенка и его семьи;
- 2) контроль триггеров;
- 3) лечебно-косметический уход за кожей;
- 4) наружная противовоспалительная терапия;
- 5) системная фармакотерапия;
- 6) немедикаментозная терапия.

Возможности модификации клинических проявлений при атопическом дерматите с помощью различных составляющих лечебной программы представлены в табл. 2.

Принята ступенчатая противовоспалительная терапия атопического дерматита [5] (табл. 3). Этот принцип заложен в отечественный клинический протокол по диагностике и лечению атопического дерматита у детей [2].

Существуют дополнительные возможности контроля атопического дерматита. Эффективны при нем

Таблица 1. Классификация атопического дерматита у детей

| Стадии развития, периоды, фазы болезни | Клинические формы в зависимости от возраста | Распространенность | Тяжесть течения | Клинико-этиологический вариант |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Начальная стадия Стадия выраженных изменений (период обострения) Стадия ремиссии: неполная, полная Клиническое выздоровление | Младенческая (2–3 месяца – 2–3 года) Детская (2–3 года – 10–12 лет) Подростковая (10–12 лет – 18 лет) | Ограниченный Распространенный Диффузный | Легкое Среднетяжелое Тяжелое | С преобладанием пищевой, клещевой, грибковой, пыльцевой и др. аллергии |

Таблица 2. Дифференцированная терапия признаков атопического дерматита (АД)

| Признак АД | Лечебное воздействие | Механизм действия |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сухость кожи | Эмоленты, увлажняющие средства, барьерные средства | Увлажняют сухую кожу и восстанавливают дефектный кожный барьер |
| Иммунная дисфункция | Исключение триггеров | Помогают предупредить выявленные аллергические реакции и воспалительный ответ |
| | Топические кортикостероиды | Широкий спектр противовоспалительной активности |
| | Топические ингибиторы кальциневрина | Мишеневидная противовоспалительная активность |
| | Оральные противовоспалительные средства (азатиоприн, циклоспорин и др.) | Системная противовоспалительная активность |
| | Фототерапия | Предположительно противовоспалительная активность |
| Инфекции кожи | Комбинированные препараты (топический глюкокортикостероид + антибиотик + противогрибковый компонент) | Лечение кожной бактериальной, грибковой инфекции |
| | Топические или оральные антиинфекционные средства | Лечение кожной бактериальной, грибковой или вирусной инфекции |
| | Антисептические ванны | Предположительно уменьшают нагрузку по колонизации и суперинфицированию кожи |
| Другое | Антигистаминные препараты | Предположительно седативный эффект может помочь в улучшении сна, опосредованно уменьшая ночной зуд и последующие кожные эксфолиации |

антилейкотриеновые препараты. Так, установлено, что монтелукаст оказывает дополнительный противовоспалительный эффект при среднетяжелом атопическом дерматите у детей 6–16 лет [14]. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 25 детей в возрасте 2–16 лет со среднетяже-

лым атопическим дерматитом лечили монтелукастом. Установлено, что монтелукаст уменьшает зуд, нарушение сна, тяжесть болезни, степень эозинофилии крови, уровни сывороточного IgE [8]. Некоторые считают, что антилейкотриеновые препараты могут применяться как дополнительная терапия у пациентов с атопиче-

Таблица 3. Ступенчатая терапия atopического дерматита

| Степень терапии | Тяжесть atopического дерматита | Тактика лечения |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I | Сухость кожи | Базисная терапия: увлажняющие и смягчающие средства, устранение триггеров |
| II | Ранние симптомы atopического дерматита: легкие или умеренные | Топические стероиды и/или ингибиторы кальциневрина |
| III | Умеренные и выраженные симптомы atopического дерматита | Топические стероиды и при уменьшении (стабилизации) клинических проявлений ингибиторы кальциневрина |
| IV | Тяжелый, не поддающийся терапии atopический дерматит | Системные иммуносупрессоры (циклоsporин), фототерапия |

ским дерматитом, рефрактерным к традиционной терапии. К такому заключению пришли Concha del Rio L.E. и Arroyave C.M. на основе лечения 18 детей с atopическим дерматитом монтелукастом в дозе 5 мг 1 раз в день в течение 24 недель [4]. По данным Holme H. и соавт., монтелукаст также может уменьшить тяжесть atopического дерматита [12].

Скорее всего, монтелукаст может широко использоваться в комплексной терапии при сочетании atopического дерматита с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, которые являются официальными показаниями для его назначения. Проведенные исследования подтвердили такую возможность. Так, Angelova-Fischer I. и Tsankov N. [3] пришли к заключению, что монтелукаст может быть эффективен как монопрепарат при тяжелом atopическом дерматите, особенно в случаях сочетания с астмой и аллергическим ринитом.

Антилейкотриеновые препараты в лечении крапивницы и ангионевротического отека

Крапивница представляет собой гетерогенную группу заболеваний, все ее типы и подтипы имеют общую характерную особенность – уртикарные кожные поражения и/или ангионевротический отек.

Крапивница – полиэтиологическое заболевание. При различных видах крапивницы этиологическая структура различается.

Причиной острой крапивницы чаще являются лекарства (антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства), пища, химические вещества (пищевые добавки), укусы насекомых, инфекционные заболевания (паразитарные, вирусные, грибковые, микробные (*Chlamydia pneumoniae*)), посттрансфузионные реакции.

Наиболее частые причины хронической спонтанной крапивницы у детей: аутореактивность (IgG-

Таблица 4. Классификация подтипов крапивницы [1, 6, 16]

| Тип крапивницы | Подтип крапивницы | Определение |
|------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Спонтанная крапивница | Острая спонтанная крапивница | Спонтанные волдыри и/или ангионевротический отек, сохраняющиеся менее 6 недель |
| | Хроническая спонтанная крапивница | Спонтанные волдыри и/или ангионевротический отек, сохраняющиеся более 6 недель |
| Физическая крапивница | Холодовая контактная крапивница | Возникает после воздействия холодных предметов, воздуха, жидкостей, ветра |
| | Замедленная крапивница от давления | Провоцируется вертикальным давлением, возникает через 3–12 часов после воздействия |
| | Тепловая контактная крапивница | Провоцируется локальным тепловым воздействием |
| | Солнечная крапивница | Провоцируется ярким солнечным светом |
| | Дерматографическая крапивница, ангионевротический отек | Провоцируется механическим штриховым раздражением через 1–5 минут после воздействия |
| | Вибрационная крапивница/ангионевротический отек | Провоцируется вибрационным воздействием, например работой с пневматическим молотком |
| Другие типы крапивницы | Аквагенная крапивница | Провоцируется воздействием воды |
| | Холинергическая крапивница | Возникает при повышении температуры тела |
| | Контактная крапивница | Возникает при контакте с уртикарогенной субстанцией |
| | Анафилаксия/крапивница, индуцированная физическим усилием | Провоцируется физической нагрузкой |

антитела против рецепторов к IgE тучных клеток и эозинофилов); пищевая аллергия и непереносимость (яйца, молоко, соя, орехи и пшеница у младших детей; морепродукты, орехи у старших детей); персистенция бактериальных инфекций (инфекция *Helicobacter pylori* (HP-инфекция), стрептококки,

стафилококки и др.); аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, целиакия и др.). При физической и других видах крапивницы инициация клинических проявлений связана с воздействием строго определенных физических или иных триггеров. В основе развития крапивницы лежат иммунные (IgE

-опосредованные и не-IgE -опосредованные) и неиммунные реакции гиперчувствительности. Самые разные медиаторы (основной из них гистамин), высвобождающиеся в ходе различных реакций гиперчувствительности, опосредуют развитие клинических проявлений крапивницы/ангионевротического отека. В формировании волдырей принимают участие многие медиаторы, в том числе и лейкотриены [6].

Для крапивницы характерны волдыри, которые имеют три типичных признака: центральная выпуклая часть переменного размера, почти всегда окружена зоной эритемы; их появление сопровождается зудом, иногда чувством жжения; скоропреходящие по характеру, с возвращением кожи в нормальное состояние обычно через 1–24 часа; размер волдырей может быть от нескольких

миллиметров до нескольких сантиметров.

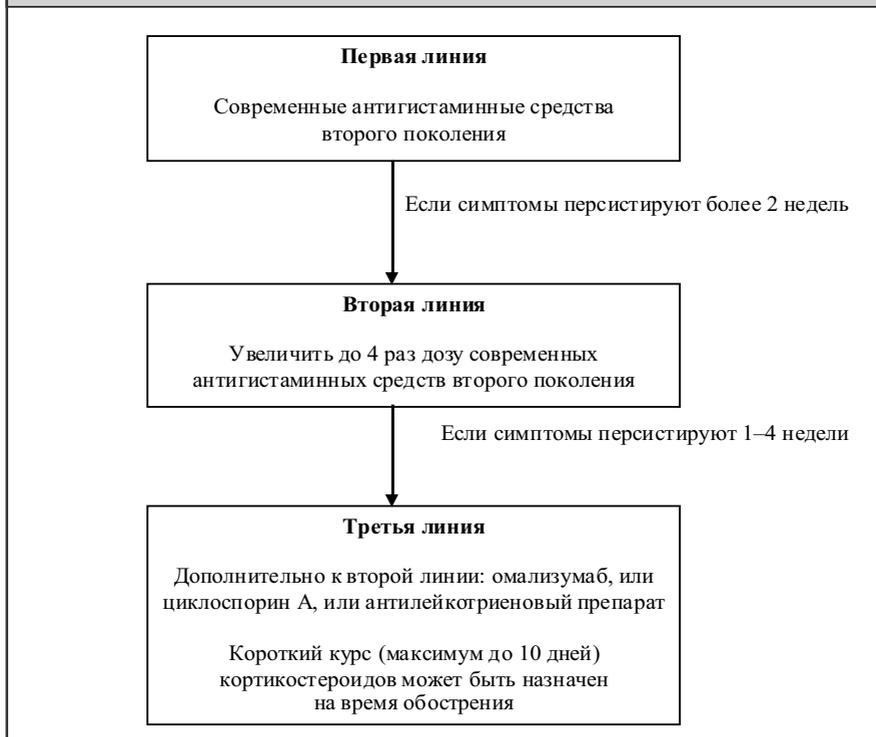
Ангioneвротический отек характеризуется внезапным резко выраженным отеком дермы и подкожной клетчатки; иногда сопровождается скорее болью, чем зудом, частым вовлечением подслизистого слоя слизистых оболочек; разрешается медленнее, чем волдыри, и может сохраняться до 72 часов.

Выделяют спонтанную крапивницу, физическую и другие виды крапивницы. Для острой спонтанной крапивницы характерно периодическое появление волдырей сроком до 6 недель. Хроническая спонтанная крапивница характеризуется длительностью клинических проявлений более 6 недель. При повторении эпизодов острой спонтанной крапивницы говорят об эпизодической спонтанной крапивнице (табл. 4).

Рисунок 1 Ступенчатая терапия хронической спонтанной крапивницы [7]



Рисунок 2 Ступенчатая терапия хронической крапивницы у взрослых и детей [16]



Программа лечения пациента с крапивницей/ангионевротическим отеком определяется патогенетическим вариантом, длительностью течения, выраженностью клинических симптомов и предполагает:

- 1) обучение пациента и его семьи;
- 2) контроль триггеров;
- 3) оказание неотложной помощи;
- 4) лечение фоновой патологии;
- 5) антимедиаторная терапия;
- 6) применение мембраностабилизирующих препаратов, глюкокортикоидов, иммуносупрессантов;

7) патогенетическая терапия.

Медикаментозная терапия включает применение антимедиаторных препаратов, мембраностабилизирующих средств, глюкокортикоидов, H_2 -гистаминоблокаторов, антилейкотриеновых препаратов, анти-IgE-антител, циклоспорина А, внутривенных иммуноглобулинов, аутосеротерапии [2].

Лечение крапивницы строится с учетом формы заболевания, тяжести, чувствительности к стартовому лечению. Международными экспертами разработана ступенчатая терапия хронической спонтанной

крапивницы (рис. 1). Этот принцип заложен в основу отечественного клинического протокола лечения крапивницы у детей [2].

Эффективность монтелукаста в контроле хронической крапивницы доказана [9]. Также убедительно продемонстрирована его эффективность в лечении хронической крапивницы, резистентной к антигистаминным препаратам [15].

Место антилейкотриеновых препаратов в контроле симптомов крапивницы. В 2013 г. под эгидой EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO принята новая версия программы ведения хронической крапивницы. Антилейкотриеновые препараты названы третьей линией в терапии хронической крапивницы. Их рекомендуют в качестве дополнительного медикамента, который назначается вместе с H_1 -гистаминоблокаторами (рис. 2) [16].

В нашей стране зарегистрирован препарат монтелукаста Синглон[®], который может с успехом применяться для контроля как крапивницы, так и атопического дерматита в случае его сочетания с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом у детей, начиная с 2 лет жизни. Режим дозирования: 1 раз в сутки вечером; детям от 2 до 4 лет – 1 жевательная таблетка 4 мг, детям в возрасте от 5 до 15 лет – 1 жевательная таблетка 5 мг, детям с 16 лет – 1 таблетка 10 мг.

Таким образом, применение монтелукаста расширяет возможности успешного контроля течения у детей

как атопического дерматита, так и крапивницы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П.* Диагностика и лечение аллергических заболеваний у детей: справочник. – Минск: РИВШ, 2013. – 120 с.
2. *Жерносек В.Ф., Василевский И.В., Новикова В.И., Ляликов С.А.* Клинические протоколы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей. – Минск: Профессиональные издания, 2014. – 30 с.
3. *Angelova-Fischer I., Tsankov N.* // Acta Dermatoven APA. – 2005. – Vol.14, N3. – P.115–119.
4. *Concha del Rio L.E., Arroyave C.M.* // Rev. Alerg. Mex. – 2003. – Vol. 50, N 5. – P. 187–191.
5. *Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report / C.A.Akdis et al.* // Allergy. – 2006. – Vol.61. – P.969–987.
6. *EAACI/GA(2)LEN/EDF/ WAO guideline: definition, classification and diagnosis urticarial / T.Zuberbier et al.* // Allergy. – 2009. – Vol.61. – P.969–987.
7. *EAACI/GA(2)LEN/EDF/ WAO guideline: management urticarial / T.Zuberbier et al.* // Allergy. – 2009. – Vol.64. – P.1417–1426.
8. *Ehlayel M.S., Bener A., Sabbah A.* // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol.39, N 7. – P.232–236.
9. *Erbagci Z.* // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol.110, N3. – P.484–488.
10. *Esaki H., Ewald D.A., Ungar B. et al.* // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol.135. – P.153–163.
11. *Eyerich E., Novak N.* // Allergy. – 2013. – Vol.68. – P.974–982.
12. *Holme H., Winckworth L.C.* // J. Paediatr. Child. Health. – 2013. – Vol.49, N5. – P.412–415.
13. *Howell M.D., Parker M.L., Mustelin T., Ranade K.* // Allergy. – 2015. – Vol.70. – P.887–896.
14. *Pei A.Y., Chan H.H., Leung T.F.* // Pediatr. Allergy Immunol. – 2001. – Vol.12, N3. – P.154–158.
15. *Sanada S., Tanaka T., Kameyoshi Y., Hide M.* // Arch. Dermatol. Res. – 2005. – Vol.297, N3. – P.134–138.
16. *The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update* // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol.133. – P.1270–1277.

Поступила 12.08.2015 г.