

Эффективность ингибиторов лейкотриеновых рецепторов в лечении атопической патологии у детей

© А. И. Зарянкина¹, М. Х. Миррахимова², Э. Р. Шамсиева²

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

²Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность ингибиторов лейкотриеновых рецепторов в лечении атопической патологии у детей.

Материал и методы. 224 детям с аллергическими заболеваниями назначен монтелукаст в течение 3–6 месяцев.

Результаты. На фоне приема монтелукаста в 75 % случаев отмечалась положительная клиническая динамика. Получено значительное снижение эозинофилов на 10–15-й день терапии. Нормализация показателей Cys-LTC₄/D₄/E₄ достигнута в 40,3% случаев у детей с бронхиальной астмой, в 63,3 % случаев — с аллергическим ринитом, в 60,5 % случаев — с атопическим дерматитом.

Заключение. Применение монтелукаста позволило значительно повысить уровень контроля за аллергическими заболеваниями у детей.

Ключевые слова: дети, монтелукаст, атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит.

Вклад авторов: Зарянкина А.И., Миррахимова М.Х., Шамсиева Э.Р.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Зарянкина АИ, Миррахимова МХ, Шамсиева ЭР. Эффективность ингибиторов лейкотриеновых рецепторов в лечении атопической патологии у детей. *Проблемы здоровья и экологии.* 2020;4:38–42.

Effectiveness of leukotriene receptor antagonists in the treatment for atopic pathology in children

© Alla I. Zariankina¹, Maktuba Kh. Mirrakhimova², Eleonora R. Shamsieva²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Objective: to study the effectiveness of leukotriene receptor antagonists in the treatment for atopic pathology in children.

Material and methods. 224 children with allergic diseases were prescribed to take montelukast for 3–6 months.

Results. Taking montelukast has led to positive clinical dynamics in 75 % of the cases. A significant reduction of the eosinophil count was achieved on days 10–15 of the therapy. The Cys-LTC₄/D₄/E₄ indices came to normal after a one-month course of montelukast therapy in 40.3 % of cases in children with bronchial asthma, in 63.3 % of cases in children with allergic rhinitis and in 60.5 % of cases in children with atopic dermatitis.

Conclusions. The use of montelukast has significantly enhanced the control incidence rate of allergic diseases in children.

Key words: children, montelukast, atopic dermatitis, bronchial asthma, allergic rhinitis.

Author contributions: Zariankina A.I., Mirrakhimova M.KH., Shamsieva E.R.: research concept and design, collecting material, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Zariankina AI, Mirrakhimova MKH, Shamsieva ER. Effectiveness of leukotriene receptor antagonists in the treatment for atopic pathology in children. *Health and ecology Issues.* 2020;4:38–42. (in Russ.)

Введение

Основной целью терапии аллергических заболеваний (АЗ) является контроль симптомов, предупреждение рецидивов и снижение риска неблагоприятных последствий [1]. Стратегия ведения пациентов с АЗ четко определена клиническими рекомендациями, основанными на достаточных доказательствах, соответствует международным документам и руководствам, в которых указаны критерии диагностики и выбора тактики лечения, стандартизированы назначаемые методы, представлены эффективные зарегистрированные лекарственные средства различных фармакологических групп [3, 7, 8]. Но, несмотря на наличие документов по лечению аллергических заболеваний, рекомендаций и эффективных лекарств, достижение контроля заболевания у многих пациентов иногда оказывается неэффективным [4, 5, 9, 10]. В патогенезе АЗ большую роль играют специфические (иммунные: общий IgE, специфические IgE антитела) и неспецифические (неиммунные: лейкотриены) маркеры. Это обосновывает необходимость комплексного лечения бронхиальной астмы, атопического дерматита и аллергического ринита у детей с применением в том числе антилейкотриеновых препаратов [2, 6].

Цель исследования

Изучить эффективность ингибиторов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста) в лечении атопической патологии у детей.

Материал и методы

Обследовано 224 ребенка с аллергическими заболеваниями, из них 54 — с пер-

вой, 30 — со второй ступенью бронхиальной астмы (БА), 80 — с аллергическим ринитом (АР), 60 — с атопическим дерматитом (АД). Учитывая, что у 89,4 % детей с АЗ выявлен высокий уровень Cys-LTC₄/D₄/E₄ в моче, мы использовали антилейкотриеновый препарат (монтелукаст) в соответствующих дозах с целью повышения эффективности лечения. У детей в возрасте 2–5 лет он применялся по 4 мг 1 раз в сутки, в 6–14 лет — по 5 мг 1 раз в сутки, в 14–16 лет — по 10 мг 1 раз в сутки. Детям с интермиттирующей БА назначали монтелукаст в виде монотерапии в течение 3 месяцев, с персистирующей БА, АР и АД монтелукаст добавили к топическому стероиду на 6 месяцев в связи с отсутствием положительной динамики на стероидной терапии.

Количество общего IgE (МЕ/мл) в крови определяли иммунохемилюминесцентным методом (COBASE 411, Россия). Уровень лейкотриена C₄/D₄/E₄ определяли в моче методом ИФА («C₄D₄E₄ leukotriene» Neogen, Россия).

Результаты и обсуждение

В ходе лечения монтелукастом положительная динамика клинических проявлений наблюдалась в течение первой недели лечения у 75 % детей и в конце первого месяца приема препарата становилась более заметной, сохранялась в течение всего периода наблюдения. Клиническая положительная динамика применения препарата «Монтелукаст»: уменьшение симптомов аллергических заболеваний, таких как кашель, чихание, приступы удушья, кожная сыпь, сильный зуд в теле, нарушение сна, насморк (таблица 1).

Таблица 1 — Динамика клинических проявлений аллергических заболеваний у детей на фоне терапии монтелукастом

| Клинические симптомы | БА 1-я ступень (n = 54) | | БА 2-я ступень (n = 30) | | АР (n = 80) | | АД (n = 60) | |
|----------------------|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|
| | до терапии | после терапии | до терапии | после терапии | до терапии | после терапии | до терапии | после терапии |
| Кашель | 2,8 ± 0,03 | 0,5 ± 0,01 | 2,2 ± 0,04 | 0,4 ± 0,01 | | | | |
| Одышка | 1,8 ± 0,07 | 0,2 ± 0,05 | 1,9 ± 0,05 | 0,3 ± 0,06 | | | | |
| Приступы удушья | 1,1 ± 0,05 | 0,06 ± 0,02 | 1,4 ± 0,08 | 0,08 ± 0,03 | | | | |
| Насморк | | | | | 2,6 ± 0,06 | 0,1 ± 0,01 | | |
| Ринорея | | | | | 2,7 ± 0,08 | 0,1 ± 0,02 | | |
| Чихание | | | | | 2,9 ± 0,06 | 0,2 ± 0,01 | | |
| Зуд в теле | | | | | | | 2,8 ± 0,04 | 0,1 ± 0,01 |
| Высыпания | | | | | | | 2,9 ± 0,05 | 0,3 ± 0,02 |
| Нарушение сна | | | | | | | 2,5 ± 0,06 | 0,2 ± 0,01 |
| p | <0,001 | | | | | | | |

Примечание: Интенсивность симптомов в баллах: 0 — нет симптома; 1 — слабый; 2 — средний; 3 — сильный

Как видно из полученной информации, независимо от тяжести течения АЗ, в динамике исчезали такие симптомы, как чихание, приступы удушья, кожная сыпь, сильный зуд в теле, нарушение сна, насморк ($p < 0,001$). При этом необходимо отметить быстрый клинический эффект в течение первых 3 дней после начала приема монтелукаста.

Мы изучали количество эозинофилов в периферической крови и общий IgE-статус в сыворотке крови у обследованных детей (таблица 2). Средние значения содержания

эозинофилов в периферической крови ($5,6 \pm 0,3$; $9,2 \pm 0,55$; $5,2 \pm 0,54$; $6,7 \pm 0,31$ % соответственно) и общий IgE ($392,2 \pm 40,1$; $390,1 \pm 50,2$; $337,2 \pm 36,3$; $385,2 \pm 20,5$ МЕ/мл) до лечения имели значительно более высокие показатели, чем у здоровых детей. Самый высокий уровень общего IgE наблюдался у детей с БА, который был в 11,8 раза выше, чем у здоровых детей. Определение этого показателя говорит только об атопическом фенотипе заболевания и не является достаточным для оценки текущего состояния пациента.

Таблица 2 — Лабораторные показатели у детей с аллергическими заболеваниями

| Показатели | IgE(МЕ/мл) | | Эозинофилы (%) | |
|---------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | до терапии | после терапии | до терапии | после терапии |
| БА 1-й ст. (n = 54) | $392,4 \pm 34,2$ | $201,3 \pm 19,0$ | $5,6 \pm 0,3$ | $2,16 \pm 0,12$ |
| БА 2-й ст. (n = 30) | $390,1 \pm 50,2$ | $251 \pm 36,3$ | $9,2 \pm 0,55$ | $2,83 \pm 0,18$ |
| АР (n = 30) | $337,2 \pm 36,3$ | $181 \pm 24,7$ | $5,2 \pm 0,54$ | $2,25 \pm 0,10$ |
| АД (n = 38) | $385,2 \pm 20,5$ | $151 \pm 13,3$ | $6,7 \pm 0,31$ | $2,39 \pm 0,02$ |
| Здоровые дети | $33,82 \pm 9,51$ | | $1,31 \pm 0,12$ | |

Примечание: $p < 0,05$ — достоверность различий

Количество эозинофилов ($2,16 \pm 0,1$; $2,83 \pm 0,18$; $2,25 \pm 0,10$; $2,39 \pm 0,02$) значительно уменьшилось ($p = 0,05$) на 10–15-й день лечения. Общее количество IgE начало снижаться через 12 месяцев после лечения ($201,3 \pm 19,0$; $251 \pm 36,3$; $181 \pm 24,7$; $151 \pm 13,3$ МЕ/мл), но было значительно выше, чем показатели здоровых детей. Только в 19,8 % случаев произошло достоверно снижение общего IgE ($83,52 \pm 11,2$ МЕ/мл) после одного

месяца лечения монтелукастом показатель приблизился к показателю здоровых детей.

У детей с АЗ через месяц после назначенного лечения повторное исследование Cys-LTC4/D4/E4 в моче показало значительное его снижение. Мы получили статистически значимые результаты при сравнении уровней Cys-LTC4/D4/E4 до и после терапии (таблица 3).

Таблица 3 — Динамика количества лейкотриенов в моче на фоне применения монтелукаста у пациентов с аллергическими заболеваниями

| Количество (n = 92) | | Cys-LTC4/D4/E4, нг/мл |
|------------------------|-------|-----------------------|
| БА 1-й ст. (n = 62) | До | $2,76 \pm 0,14^{**}$ |
| | После | $1,09 \pm 0,08$ |
| БА 2-й ст. (n = 30) | До | $6,87 \pm 0,48^{**}$ |
| | После | $1,01 \pm 0,59^*$ |
| АР (n = 30) | До | $3,9 \pm 0,11^{**}$ |
| | После | $1,02 \pm 0,04$ |
| АД (n = 38) | До | $5,3 \pm 0,04^{**}$ |
| | После | $1,04 \pm 0,02$ |
| Здоровые дети (n = 20) | | $0,93 \pm 0,04$ |

* — $p < 0,05$ — достоверные различия до и после лечения; ** — $p < 0,05$ — различия между группами пациентов и группой здоровых детей.

Таким образом, установлено, что содержание Cys-LTC4/D4/E4 у детей с БА снизилось в среднем в 2,5 раза за месяц, с АР — в 1,9 раза (с $2,7 \pm 0,14$ нг/мл до $1,09 \pm 0,08$ нг/мл), с АД — в 2,2 раза ($p < 0,05$).

Нормальные значения показателей Cys-LTC4/D4/E4 были достигнуты у 29 детей с БА (40,3 %), 19 детей с АР (63,3 %) и 23 детей с АД (60,5 %) после месячного курса лечения монтелукастом.

Оценка переносимости монтелукаста у детей с АЗ проводилась в течение всего периода лечения и катамнестического наблюдения. Эффективность применения монтелукаста оценивалась в баллах по шкале с учетом отличных, хороших и удовлетворительных результатов. Его отличная и хорошая переносимость наблюдалась у 90,2 % детей, удовлетворительная — у 9,8 % (в виде временной боли в животе в первые 1–2 дня лечения монтелукастом). Таким образом, после появления первых симптомов БА терапия монтелукастом в виде коротких курсов показала его последующий положительный эффект. Наши исследования показали, что применение назальных противовоспалительных препаратов у детей, страдающих АР, в сочетании с антилейкотриеновыми препаратами (монтелукаст) является более эффективным. На фоне терапии монтелукастом также наблюдалось достоверное улучшение показателей определения легочной вентиляционной емкости (ФВД) у детей с БА: дыхательный объем (ОФВ1) увеличился с $82,3 \pm 0,90$ % до $91,53 \pm 1,40$ % ($p < 0,05$). Эффект монтелукаста привел к значительному положительному изменению противовоспалительной терапии: количество пациентов с АЗ, получавших высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), уменьшилось с 41,5 до 30,0 %. Длительное применение монтелукаста (более 6 месяцев) у детей в возрасте от 3 до 14 лет не приводило к тахифилаксии. На фоне терапии монтелукастом количество приступов БА у детей уменьшилось в 4–5 раз, рецидивов АР и АД — в 3–4 раза. В связи с исчезновением клинических симптомов заболевания доза ИГКС у 51,9 % пациентов была снижена, в 29,8 % случаев — ИГКС отменены. Предложенный комплекс терапии позволил повысить эффективность лечения, определить научно обоснованные рекомендации, добавив антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) в схему лечения аллергических заболеваний у детей.

Заключение

Таким образом, антагонисты лейкотриеновых рецепторов являются эффективным противовоспалительным препаратом для лечения и профилактики рецидивов бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита у детей. Длительное применение монтелукаста (6 месяцев) не усиливает побочных эффектов препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бриткова ТА, Казарин ДД. Международные рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей в реальной клинической практике. *Современные Тенденции Развития Науки и Технологий*. 2016;12:6-8.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Москва, РФ: Оригинал-макет; 2017. 160 с.
3. Ненашева НМ. Роль антилейкотриеновых препаратов в достижении контроля бронхиальной астмы. *Медицинский Совет*. 2017;8:44-49.
4. Тихонова НК, Литвиненко СН, Тихонов ВГ. Опыт профилактического применения пролонгированных курсов монтелукаста у детей группы риска по возникновению бронхиальной астмы. *Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии*. 2019;18(3):241-46.
5. Хамамова БТ, Миррахимова МХ, Олмосов Р. Эффективность применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов у детей с бронхиальной астмой. *Символ Науки*. 2017;5:25-31.
6. Hammer SC, Sonneveld LH. Introduction of a new paediatric asthma guideline: Effects on asthma control levels. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28: 266-72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107572/>
7. Klok T, Kaptein AA, Brand PP. Non-adherence in children with asthma reviewed. *Pediatric Allergy Immunology*. 2015;26:197-205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704083/>
8. Pal K. et al. Leukotriene A4 hydrolase activation and leukotriene B4 production by eosinophils in severe asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2019;60(4):413-19.
9. Gruzieva O. et al. Traffic-related air pollution and development of allergic sensitization in children during the first 8 years of life. *Georgian Med News*. 2014 Jun; 231:55-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22104609/>
10. Yamamoto T. et al. Current state and future prospect of the therapeutic strategy targeting cysteinyl leukotriene metabolism in asthma. *Respiratory Investigation*. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31591069/>

REFERENCES

1. Brytkova TA, Kazarin DD. Megdunarodniye rekomendacii po dyagnostyke i lecheniyu bronchialnoy astmy u detey v realnoy klinicheskoy praktike. *Sovremennyye Tendencii Razvitiya Nauki i Tekhnologii*. 2016;12:6-8. (in Russ.)
2. Nacionalnaya programma "Bronchialnaya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilactica". Moskva, RF: Oryginal-maket; 2017. 160 p. (in Russ.)
3. Nenashcheva NM. Rol antileykotrienovychykh preparatov v dostigenii kontrolya bronchialnoy astmy. *Medicinskiy Sovet*. 2017;8:44-49. (in Russ.)
4. Tichonova NK, Litvienko SN, Tichonov VG. Opyt profilacticheskogo primeneniya prolongirovannykh kursov montelukasta u detey gruppy riska po vzniknoveniyu bronchialnoy astmy. *Vestnyk Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii*. 2019;18(3):241-46. (in Russ.)
5. Chalmatova BT, Myrrachimova MCH, Olmosov R. Oeffektivnost prymeneniya antagonistov leikotrienovychykh receptorov u detey s bronchialnoy astmoy. *Symvol Nauki*. 2017;5:25-31. (in Russ.)
6. Hammer SC, Sonneveld LH. Introduction of a new paediatric asthma guideline: Effects on asthma control levels. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28: 266-72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107572/>
7. Klok T, Kaptein AA, Brand PP. Non-adherence in children with asthma reviewed. *Pediatric Allergy*

- Immunology*. 2015;26:197-205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704083/>
8. Pal K. et al. Leukotriene A4 hydrolase activation and leukotriene B4 production by eosinophils in severe asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2019;60(4):413-19.
 9. Gruzieva O. et al. Traffic-related air pollution and development of allergic sensitization in children during the first 8 years of life. *Georgian Med News*. 2014 Jun; 231:55-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22104609/>
 10. Yamamoto T. et al. Current state and future prospect of the therapeutic strategy targeting cysteinyl leukotriene metabolism in asthma. *Respiratory Investigation*. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31591069/>

Поступила 25.08.2020

Received 25.08.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Зарянкина Алла Ивановна — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: pediatrics@gsmu.by; <https://orcid.org/0000-0003-4233-5733>

Миррахимова Мактуба Хабибуллаевна — к.м.н., доцент кафедры детских болезни-1, Ташкентская медицинская академия; <https://orcid.org/0000-0003-2802-4357>

Шамсиева Элеонора Ринатовна — к.м.н., старший преподаватель кафедры детских болезни-1, Ташкентская медицинская академия; <https://orcid.org/0000-0002-4911-6755>

Автор, ответственный за переписку:

Зарянкина Алла Ивановна — e-mail: pediatrics@gsmu.by

Information about authors:

Alla I. Zariankina — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics of the EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-2508-578X>

Maktuba KH. Mirrahimova — Candidate of Medical Science, Associate Professor at the Department of Pediatric Diseases-1, Tashkent Medical Academy; <https://orcid.org/0000-0003-2802-4357>

Eleonora R. Shamsieva — Candidate of Medical Science, Senior Lecturer at the Department of Pediatric Diseases-1, Tashkent Medical Academy; <https://orcid.org/0000-0002-4911-6755>

Corresponding author:

Alla I. Zariankina — e-mail: pediatrics@gsmu.by