

# АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

С.М. Шит, Н.Е. Ревенко, Т.Г. Горелко, Т.М. Кулешина

Департамент педиатрии Кишиневского Университета Медицины и Фармации имени Н. Тестемицану, г. Кишинев, Молдова

**Цель:** скорректировать лечение дермо-респираторного синдрома (ДРС) у детей в возрасте 2–5 лет при помощи монтелукаста (антилейкотриенового препарата) для достижения клинической ремиссии и как можно более длительного удержания контроля клинических проявлений заболевания.

**Пациенты и методы.** Под нашим наблюдением находилось 225 детей с ДРС: I группа — 75 детей в возрасте 2–3 лет, II группа — 145 детей в возрасте 3–5 лет. Мальчики составили 53% (119 детей), девочки — 47% (106 детей). Все больные наблюдались в катамнезе 1–3 года. У пациентов собирали данные аллергологического анамнеза, проводили углубленное клиническое и параклиническое обследование, а также определяли в сыворотке крови общий IgE и специфические IgE к молоку и другим пищевым аллергенам (методом иммуноферментного анализа ELISA).

**Результаты.** В обследованных детей с ДРС применение монтелукаста наряду с базисной терапией способствовало не только положительным краткосрочным результатам (достижение клинической ремиссии на 7–10-й день от начала терапии), но и долгосрочному позитивному эффекту (продление периода клинической ремиссии и уменьшение количества рецидивов заболевания) на фоне снижения общего и специфических IgE в сыворотке крови.

**Выводы.** У детей с ДРС необходимо корректировать лечение антилейкотриеновыми препаратами для более быстрого достижения клинической ремиссии заболевания и профилактики его обострений.

**Ключевые слова:** антилейкотриеновые препараты, лечение, дермо-респираторный синдром.

## Введение

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа больных, особенно детей, с сочетанными формами кожной и респираторной аллергии. Среди последних одно из ведущих мест занимает сочетание бронхиальной астмы (БА) и/или аллергического ринита (АР) и атопического дерматита (АД), получившее название «дермо-респираторный синдром» (ДРС). Частота сочетанных кожно-респираторных проявлений аллергии в структуре аллергических заболеваний (АЗ) у детей достигает 50–65%. Необходимо отметить, что ДРС следует рассматривать не как совокупность различных АЗ, а как естественный ход «атопического марша». В основе патогенеза ДРС лежит аллергическое воспаление покровных тканей (кожи и слизистой оболочки дыхательных путей). К факторам риска развития ДРС у детей относятся: отягощенный семейный анамнез в отношении АЗ, АД с первых месяцев жизни, а также эозинофилия (абсолютная и относительная), АР, приступы обструкции дыхательных путей при отсутствии симптомов острых респираторных инфекций.

На возникновение ДРС у детей существенно влияют генетические факторы. Так, наследственная предрасположенность к АЗ наблюдается у 63,8–70% детей с ДРС. Причем в семьях таких детей одинаково часто регистрируются проявления как кожной, так и респираторной аллергии. Высокий процент выявления у родителей и родственников пробанда заболеваний органов пищеварения (45–57%), по-видимому, напрямую связан с развитием повышенной проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) для пищевых аллергенов. Среди факторов, провоцирующих ДРС, выделяют высокий уровень аллергенной нагрузки на организм ребенка в антенатальном, интранатальном и последующих периодах его развития, вирусные инфекции и перенесенные пневмонии (особенно на первом году жизни); проживание в экологически неблагоприятных районах. Одной из особенностей ДРС у детей является быстрое расширение спектра этиологически значимых аллергенов с формированием поливалентной сенсибилизации к различным видам (пищевым, бытовым, клещевым, пыльцевым, эпидермальным и грибковым) аллергенам, чем и обусловлено тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Клиническая картина ДРС у детей напрямую связана с возрастом ребенка и особенностями воспалительных изменений в коже и бронхах. Так, у детей до 5 лет кожные проявления характеризуются экземато-

тозными проявлениями, а бронхиальная обструкция возникает за счет отека слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции слизи.

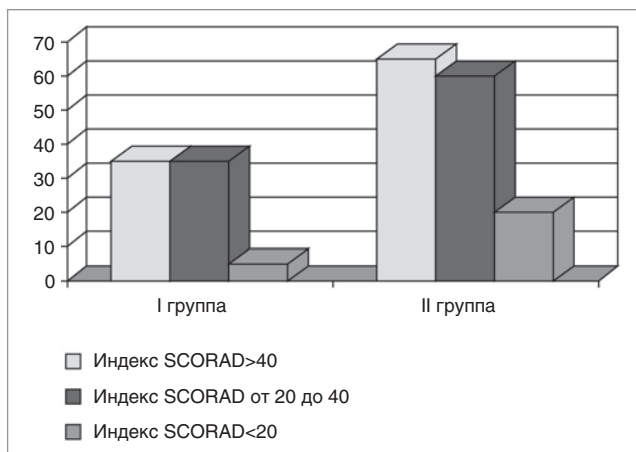
Лечение АЗ подразумевает использование комплексного подхода, основанного на рациональном применении фармакотерапевтических средств различных групп. Применение при ДРС медикаментозных лекарственных средств, обладающих различными механизмами действия, требует подбора строгой и рациональной их комбинации с целью предупреждения полипрагмазии и обеспечения терапевтической эффективности. С учетом этиологических и патогенетических механизмов АЗ в их комплексное лечение введены антилейкотриеновые препараты, которые купируют аллергическое воспаление, при этом не имеют системного эффекта, не влияют на Т- и В-лимфоциты и не оказывают иммуносупрессивного воздействия.

Монтелукаст (Сингуляр®, Синглон®) является эффективным и безопасным лекарственным средством. В педиатрической практике его назначают в качестве монотерапии как препарат выбора или альтернатива ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в лечении легкой персистирующей БА у детей; в составе комплексной терапии при среднетяжелой и тяжелой БА; у детей с БА, в том числе аспирииндуцированной, БА физического напряжения; с целью снижения дозы ИКС на этапе step down; в лечении пациентов, использование ИКС у которых по ряду причин невозможно, при БА и АР в случае отсутствия эффекта от проводимого лечения. Монтелукаст имеет следующие преимущества: хорошая переносимость, высокая эффективность, привлекательная для детей форма и хорошие вкусовые качества, простота и удобство применения (назначается 1 раз в сутки). Важным для практических врачей является возможность использования монтелукаста в сочетании с ИКС и топическими стероидами (при АД), так как они дополняют друг друга. Прием монтелукаста перед активными упражнениями может предотвратить возникновение симптомов АЗ.

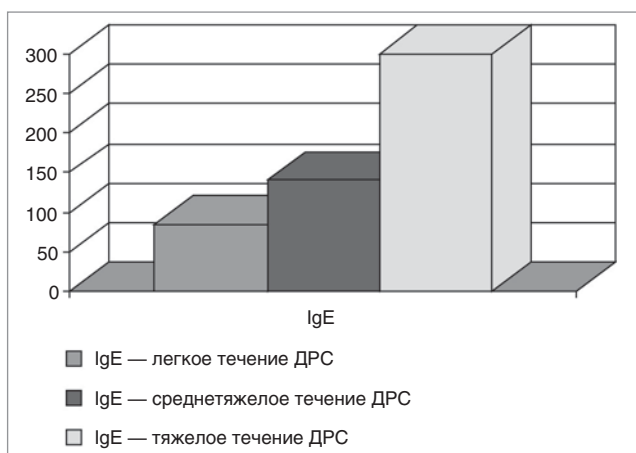
**Цель** работы — скорректировать лечение ДРС у детей в возрасте 2–5 лет при помощи монтелукаста (антилейкотриенового препарата) для достижения клинической ремиссии и как можно более длительного удержания контроля клинических проявлений заболевания.

## Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 225 детей с ДРС: I группа — 75 детей в возрасте 2–3 года, II группа —



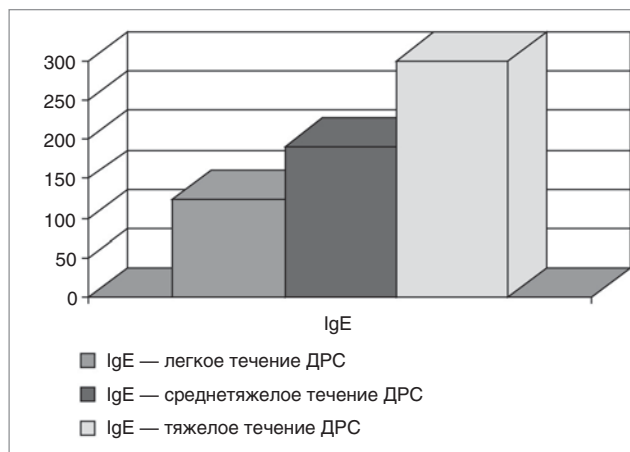
**Рис. 1.** Зависимость между тяжестью течения атопического дерматита и индексом SCORAD у детей с дермо-респираторным синдромом



**Рис. 2.** Зависимость между тяжестью течения дермо-респираторного синдрома у детей I группы и содержанием общего IgE в сыворотке крови

145 детей в возрасте 3–5 лет. Мальчики составили 53% (119 детей), девочки – 47% (106 детей). Все больные наблюдались в катамнезе 1–3 года.

У 90% матерей (в возрасте 25–30 лет) обследованных детей отмечался отягощенный аллергоанамнез, у 40% из них одновременно регистрировалась и гастроинтестинальная патология. Абсолютное большинство матерей во время беременности в питании использовали облигатные аллергены, в первую очередь, коровье молоко и молочные продукты, несмотря на то, что у 50% из них в этот период отмечались обострения аллергопатологии. В перинатальном анамнезе этих детей чаще наблюдались асфиксия в родах, недоношенность, синдром задержки внутриутроб-



**Рис. 3.** Зависимость между тяжестью течения дермо-респираторного синдрома у детей II группы и содержанием общего IgE в сыворотке крови

ного развития плода, на первом году жизни – пневмонии и бронхиты. Клинические наблюдения и обследования позволили выявить следующие сопутствующие ДРС заболевания и патологические состояния: заболевания ЖКТ – у 80–89% больных, аллергический ринит – у 77%, изменения вегетативной нервной системы – у 55%, нарушения мочевыводящей системы – у 21% больных.

Тяжелое и среднетяжелое течение заболевания наблюдалось в I группе у 93% детей, а легкое – у 7%, во II группе, соответственно, тяжелое – у 45%, среднетяжелое – у 41%, легкое – у 14%.

У пациентов собирали данные аллергологического анамнеза, проводили углубленное клиническое и параклиническое обследования, а также определяли в сыворотке крови общий IgE и специфические IgE к молоку и другим пищевым аллергенам (методом иммуноферментного анализа ELISA).

### Результаты исследования и их обсуждение

У обследованных больных развивался АД, затем АР и БА. У больных с ДРС при тяжелом течении АД индекс SCORAD составил более 40 баллов, при среднетяжелом – 20–40 баллов, при легком – до 20 баллов (рис. 1).

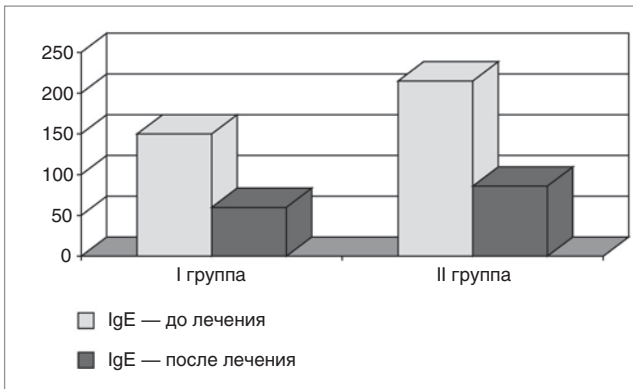
Диагноз БА обычно основывался на жалобах, данных анамнеза, осмотра и типичных симптомах: частые эпизоды свистящих хрипов в грудной клетке (более одного в месяц); кашель или хрипы, вызванные физической нагрузкой; кашель по ночам в отсутствие вирусной инфекции.

Как видно из рис. 2, у детей I группы с легким течением СДР уровень общего IgE в сыворотке крови составил  $80 \pm 7,0$  МЕ/мл ( $p < 0,05$ ), со среднетяжелым течением СДР –  $140 \pm 12,0$  МЕ/мл ( $p < 0,05$ ), с тяжелым течением СДР – более 300 МЕ/мл ( $p < 0,05$ ).

Таблица

### Динамика атопического дерматита у детей с дермо-респираторным синдромом в процессе лечения

Группа	Положительная динамика заболевания	Количество детей/индекс SCORAD (в баллах)	
		в начале заболевания	через 10 дней
Первая	на 7-й день	25 /(<20)	45 /(<20)
		32 / (20–40)	15 / (20–40)
		3 / (>40)	0
Вторая	на 10-й день	7 /(<20)	33 /(<20)
		46 / (20–40)	25 / (20–40)
		7 / (>40)	2 / (>40)



**Рис. 4.** Динамика содержания общего IgE в сыворотке крови в процессе лечения дермо-респираторного синдрома

На рис. 3 приведены данные о содержании общего IgE в сыворотке крови обследованных больных II группы.

Монтелукаст применялся нами в качестве дополнения к базисной терапии ДРС для более быстрого достижения клинической ремиссии детям в возрасте 2–3 лет в однократной суточной дозе — 2 мг, а с 3 лет — 4 мг в вечерние часы в течение 3 месяцев. При необходимости курс лечения повторялся через два месяца.

Оценка эффективности терапии проводилась на основе анализа динамики клинических симптомов заболевания.

Положительным клиническим эффектом считалось исчезновение воспалительных кожных проявлений, а также снижение индекса SCORAD более чем в два раза на 7–10-й день после назначенного лечения.

Как показано в таблице, клиническая картина заболевания у детей I группы улучшилась на 7-й день комплексного лечения с включением монтелукаста, а у детей

II группы — на 10-й день. При этом при выходе в клиническую ремиссию в обеих группах значение величины индекса SCORAD указывало на улучшение состояния пораженных участков кожи.

На фоне терапии монтелукастом существенно уменьшилась частота приступов БА (как дневных, так и ночных), снизилась потребность в ингаляционных агонистах, улучшилась переносимость физической нагрузки. Через месяц после начала лечения приступы в дневное время проявлялись реже в 1,5 раза, а ночные — в 2 раза.

При оценке результатов аллергологического обследования выявлено, что у 80% наблюдаемых пациентов отмечалось увеличение в сыворотке крови общего IgE и его средние значения составили у детей I группы до лечения  $150 \pm 25$  МЕ/мл ( $p < 0,05$ ), после лечения —  $60 \pm 10$  МЕ/мл ( $p < 0,05$ ); у детей II группы, соответственно, —  $215 \pm 25,0$  МЕ/мл ( $p < 0,05$ ) и  $86 \pm 17$  МЕ/мл ( $p < 0,05$ ), то есть снизились в 2,5 раза.

У обследованных детей в 95% случаев наблюдалось повышение в сыворотке крови аллерген-специфических IgE к белкам коровьего молока. Оценка динамики специфических IgE через 6 месяцев после лечения (в период клинической ремиссии) показала снижение уровня сенсибилизации к белкам коровьего молока в 2–2,5 раза.

## Выводы

Таким образом, у обследованных детей с ДРС включение в базисную терапию монтелукаста способствовало не только положительным краткосрочным результатам (достижение клинической ремиссии на 7–10-й день от начала терапии), но и долгосрочному позитивному эффекту (продление периода клинической ремиссии и уменьшение количества рецидивов заболевания) на фоне снижения общего и специфических IgE в сыворотке крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антилейкотриеновые препараты в терапии бронхиальной астмы у детей: возможности и перспективы // Здоров'я України. — 2012. — №2. — С. 29.
2. Детская аллергология / под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. — М., 2006.
3. Ильин Н.И. Клинические рекомендации по аллергологии / Н.И. Ильин, Р.М. Хаитов. — М., 2009. — С. 39–52.
4. Шит С.М. Лейкотриены в лечении аллергических заболеваний у детей / С.М. Шит, Н.Е. Ревенко // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: XI Рос. Конгресс, г. Москва, 23–25 октября 2012. — С. 40–41.
5. Шит С.М. Сингуляр в лечении бронхиальной астмы у детей / С.М. Шит // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: VI Рос. конгресс, г. Москва, 23–25 октября 2007. — С. 183.
6. Sit S. Leukotrienes in the Treatment of Allergic Diseases of Children / S. Sit // II Всемирный Конгресс по консенсусу в педиатрии и детскому здоровью, 17–20 мая 2012 г. — С. 138.

## АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЧНИХ ХВОРОБ У ДІТЕЙ

**С.М. Шіт, Н.Ю. Ревенко, Т.Г. Горелко, Т.М. Кулешина**

Департамент педіатрії Кишинівського Університету Медицини і Фармакології ім. Н. Тестеміцану, м. Кишинів, Молдова

**Мета:** скоригувати лікування дермо-респираторного синдрому (ДРС) у дітей віком 2–5 років за допомогою монтелукаста (антилейкотриєнового препарату) для досягнення клінічної ремісії та якомога тривалого утримання контролю клінічних проявів захворювання для поліпшення якості життя пацієнтів та їхніх сімей.

**Пацієнти та методи.** Під нашим спостереженням знаходилося 225 дітей із ДРС: I група — 75 дітей віком 2–3 роки, II група — 145 дітей віком 3–5 років. Хлопчики становили 53% (119 дітей), дівчатка — 47% (106 дітей). Усі хворі спостерігалися в катамнезі 1–3 роки. У пацієнтів збирали дані алергологічного анамнезу, проводили поглиблене клінічне та параклінічне дослідження, а також визначали в сироватці крові загальний IgE та специфічні IgE до молока та інших харчових алергенів (методом імуноферментного аналізу ELISA).

**Результати.** В обстежених дітей із ДРС застосування монтелукаста поряд із базисною терапією сприяло не тільки позитивним короткотривалим результатам (досягнення клінічної ремісії на 7–10-й день лікування), але й довготривалому позитивному ефекту (продовження періоду клінічної ремісії та зменшення кількості рецидивів захворювання) на тлі зниження загального та специфічних IgE у сироватці крові.

**Висновки.** У дітей із ДРС необхідно коригувати лікування антилейкотриєновими препаратами, яким є монтелукаст, для швидшого досягнення клінічної ремісії захворювання та профілактики його загострень.

**Ключові слова:** антилейкотриєнові препарати, лікування, дермо-респираторний синдром.

**ANTILEUKOTRIENE PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN****S.M. Shit, N.E. Revenko, T.G. Gorelko, T.M. Kuleshina**

Department of Pediatrics, Chisinau University of Medicine and Pharmacy. N. Testemi?anu, Moldova

**Purpose:** To adjust the treatment of dermo- respiratory syndrome (DRS) in children aged 2–5 years with the use of montelukast (antileukotriene preparation) to achieve clinical remission and as long as possible maintaining control of clinical manifestations of the disease. Patients and methods. A total of 225 children with DRS: I group — 75 children aged 2–3 years, II group — 145 children aged 3–5 years were under observation. Boys accounted for 53% (119 children), the girls — 47 % (106 children). All patients were observed in catamnesis of 1–3 years. In patients was collected data of allergic anamnesis, conducted an in-depth clinical and para-clinical examination, and were determined in serum total IgE and specific IgE to milk and other food allergens (by enzyme immunoassay ELISA).

**Results.** In examining children with DRS the use of montelukast along with basic therapy not only contributed to the positive short-term results (achieving clinical remission at the 7–10th day of therapy) but also a long-term positive effect (extension of the period of clinical remission and reducing the number of relapses) in the setting of the reduction of total and specific IgE in serum.

**Conclusions.** In children with DRS must be corrected treatment by antileukotriene preparations for more quickly achieve clinical remission of the disease and its prevention of exacerbations.

**Key words:** antileukotriene preparations, treatments, dermal and respiratory syndrome.

**Сведения об авторах:**

**Шит С.М.** — Департамент педиатрии Кишиневского Университета Медицины и Фармации им. Н. Тестемичану, г. Кишинев, Молдова

**Ревенко Н.Е.** — Департамент педиатрии Кишиневского Университета Медицины и Фармации им. Н. Тестемичану, г. Кишинев, Молдова

**Горелко Т.Г.** — Департамент педиатрии Кишиневского Университета Медицины и Фармации им. Н. Тестемичану, г. Кишинев, Молдова

**Кулешина Т.М.** — Департамент педиатрии Кишиневского Университета Медицины и Фармации им. Н. Тестемичану, г. Кишинев, Молдова

Статья поступила в редакцию 17.04.2013 г.

**НОВОСТИ****Недостаток фолиевой кислоты может навредить прапраправнукам**

...Даже если сами «пра» никаких трудностей с этим витамином не испытывали.

Известно, что нехватка фолиевой кислоты может приводить к тяжёлым аномалиям индивидуального развития — от проблем с сердцем до расщелины позвоночника. Однако, как выяснили исследователи из Кембриджа (Великобритания), недостаток может сказываться не только на самом индивидууме, но и на его потомках. Причём нескольких следующих поколений.

В своих экспериментах Эрика Уотсон и её коллеги использовали мышей с мутацией в гене *Mtrr*, отвечающем за метаболизм фолиевой кислоты: у этих грызунов и у человека биохимические пути этого витамина схожи, и его недостаток вызывает похожие последствия. Оказалось, что когда у самца или самки отключали ген *Mtrr*, то у их потомков во втором поколении повышался риск пороков развития, хотя сами внуки были без генетических аномалий, и ген, отвечающий за фолиевую кислоту, у них работал. Более того, такие пороки развития можно было видеть и у четвертого, и у пятого поколений.

Исследователи попытались пересадить эмбрион третьего поколения из линии, испытывавшей нехватку фолата, обычной самке, которая не знала проблем с

кислотой. Так удалось выяснить, что причина аномалий развития не в генетике, а в эпигенетике, то есть зависит не от последовательности ДНК, а от регуляторных химических (в данном случае метильных) групп, которые модифицируют ДНК и меняют активность генов.

На ранних этапах развития эмбриона происходит «обнуление» метильных эпигенетических модификаций, потом эти модификации возвращаются, и для нормального метилирования нужна как раз фолиевая кислота. Это всё было известно. Авторы же работы, которая готовится к публикации в журнале *Cell*, полагают, что недостаток фолиевой кислоты приводит к нарушениям в цикле стирания и возобновления метильных меток у развивающегося зародыша.

Впрочем, механизмы передачи эпигенетического кода у животных до сих пор не вполне ясны, и в данном случае особенно удивительным кажется то, что эффект от недостатка кислоты распространился на столько поколений вперёд.

Подготовлено по материалам Кембриджского университета.

**Источник:** <http://medexpert.org.ua/>