

УДК 616.911-002+616.248-053.4

О.М. Охотнікова, І.І. Глогуш

Алергічний риніт і бронхіальна астма у дітей дошкільного віку: можливості сучасної терапії коморбідних захворювань

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):73-86; doi 10.15574/SP.2017.85.73

У статті наведено сучасні погляди на проблему бронхіальної астми та алергічного риніту як коморбідної патології у дітей. Розглянуто концепцію єдиного хронічного алергічного респіраторного синдрому. Згідно з міжнародними та національними рекомендаціями з ведення хворих на бронхіальну астму та алергічний риніт визначено місце антилейкотрієнів у лікуванні цієї коморбідної патології. Наведено дані щодо комплаєнсу в терапії дітей з бронхіальною астмою та шляхи її оптимізації. Науково обґрунтовано застосування монтелукасту натрію в загальній базовій терапії персистируючих форм алергічного риніту та бронхіальної астми легкого ступеня у дітей. Наведено результати застосування антилейкотрієнового препарату монтелукасту натрію у контролюючій терапії персистируючих форм бронхіальної астми та алергічного риніту легкого ступеня у дітей віком 2–6 років. За результатами власного дослідження доведено, що 6-місячне використання препарату є високоєфективним (95,0%) та забезпечує контроль за перебігом хвороби. Монтелукаст особливо показаний у разі переважаючих нічних ознак захворювання, у випадках астми фізичного і психоемоційного навантаження, при аспіринової астмі, розвитку загострень хвороби, зумовлених змінами метеоумов та вірусними інфекціями.

Ключові слова: алергічний риніт, бронхіальна астма, діти до 6 років, терапія, монтелукаст натрію.

Allergic rhinitis and bronchial asthma in preschool children: the possibilities of modern therapy of comorbid diseases

O.M. Okhotnikova, I.I. Hlohush

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article presents modern views on the problem of bronchial asthma and allergic rhinitis as comorbidity in children. The concept of single chronic allergic respiratory syndrome is considered. In accordance with international and national recommendations for the management of patients with bronchial asthma and allergic rhinitis, the place of leukotriene receptor antagonists in the treatment of this comorbidity is determined. The compliance in treatment of children with bronchial asthma and ways of its optimization are given. The use of montelukast sodium in the background therapy of the persistent forms of allergic rhinitis and bronchial asthma in children is scientifically substantiated. The treatment outcomes for the control therapy of mild persistent forms of bronchial asthma and allergic rhinitis in children aged 2–6 years with such leukotriene receptor antagonist as montelukast sodium are shown. According to the results of our own research, it has been proved that 6-month use of this drug is highly effective (95.0%) and provides the asthma control. Montelukast is especially indicated for treatment of such cases as night signs prevalence of the disease, related to physical and emotional stress asthma, aspirin-sensitive asthma, exacerbations that caused by the changes of meteorological conditions and viral infections.

Key words: allergic rhinitis, bronchial asthma, children under 6 years old, therapy, montelukast sodium.

Аллергический ринит и бронхиальная астма у детей дошкольного возраста: возможности современной терапии коморбидных заболеваний

Е.Н. Охотникова, И.И. Глогуш

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

В статье представлены современные взгляды на проблему бронхиальной астмы и аллергического ринита как коморбидной патологии у детей. Рассмотрена концепция единого хронического аллергического респираторного синдрома. Согласно последним международным и национальным рекомендациям по ведению больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом определено место антилейкотриенов в лечении этой коморбидной патологии. Приведены данные о комплаенсе в контролирующей терапии детей с бронхиальной астмой и путях ее оптимизации. Научно обосновано использование монтелукаста натрия в общей базисной терапии персистирующих форм аллергического ринита и бронхиальной астмы легкой степени тяжести у детей. Представлены результаты использования антилейкотриенового препарата монтелукаста натрия в контролирующей терапии персистирующих форм бронхиальной астмы и аллергического ринита легкого течения у детей в возрасте 2–6 лет. Результатами собственного исследования доказано, что 6-месячное применение препарата является высокоэффективным (95,0%) средством, обеспечивающим контроль за течением болезни. Монтелукаст особенно показан в случае преобладания ночных признаков заболевания, при астме физического и психоэмоционального напряжения, аспириновой астме, развитии обострений болезни, обусловленных изменениями метеоусловий и вирусными инфекциями.

Ключевые слова: антагонисты рецепторов цистеинил-лейкотриенов, монтелукаст натрия, бронхиальная астма, аллергический ринит, дети 2–6 лет.

Вступ

У наш час алергія є глобальною проблемою, з якою пов'язані значні медико-соціальні та економічні втрати. Так, алергічні захворювання і реакції реєструються у понад 50% населення Європи, з них понад 30% — у дітей. Серед 15 мільйонів інвалідів у світі питома вага хворих на бронхіальну астму (БА) становить 1% [57]. Астма посідає четверте місце у структурі причин загальної інвалідності

дітей віком 10–14 років [2,5,9]. Алергічний риніт (АР) діагностується приблизно у 40% дітей, зрідка зустрічається у дітей перших двох років життя, а найбільшого поширення набуває у шкільному віці [53].

Характерною особливістю алергічної патології сьогодення є тісний взаємозв'язок між атопічними захворюваннями: так, у 20–60% хворих на атопічний дерматит (АД) формується БА, у 30–45% — АР [41]. За даними епідеміологіч-

них досліджень, 15–40% пацієнтів з АР мають БА, а у 76–80% хворих з БА наявний АР. Враховуючи статистичні дані, стає зрозумілим, що АР є предиктором розвитку БА. На жаль, дуже часто дитині пізно виставляють діагноз АР — у віці 6–7 років, хоча перші його прояви можуть спостерігатися вже у 2–3-річних дітей і навіть у малюків. Підтвердженням цього є результати епідеміологічного дослідження (BAMSE), проведеного у Швеції, в якому вивчалися розвиток і поєднання найбільш поширених алергічних захворювань у дітей (АД, БА та АР) від дня народження до 12-річного віку. На першому році життя ізольований АР та ізольована БА зустрічалися у 2% дітей, а їх поєднання відзначено в 1% випадків серед усіх народжених дітей, *тобто БА і АР розвивалися одночасно* [26,31].

Наявність АР обтяжує перебіг БА та інших хвороб ЛОР-органів, підвищує ризик розвитку середнього отиту з перфорацією, рецидивного і/або хронічного синуситу. Доведено, що АР призводить до порушення сну і повсякденної активності дітей. У хворих на АР мають місце проблеми із засинанням, епізоди нічних пробуджень, відчуття недосипання і втомленості після відпочинку [2,29].

Одним із частих симптомів респіраторної алергії є кашель, але нерідко йому приділяється недостатня увага. У якості симптому БА кашель може вказувати на неадекватний контроль астми, за відсутності wheezing-синдрому — на кашльову форму БА. Як правило, такі хворі добре реагують на використання бронхолітичної і протизапальної терапії [28]. Алергічний риніт також може супроводжуватися кашлем у результаті постназального затікання слизу та подразнення гортані і глотки. У таких хворих кашель зменшується або зникає після елімінації причинного алергену, використання блокаторів H₁-рецепторів гістаміну або інтраназальних кортикостероїдів (ІНКС). При поєднанні АР і БА кашель часто може розцінюватися не як прояв загального, коморбідного стану, а як ознака монохвороби. Кашель обтяжує перебіг БА і свідчить про неповний її контроль.

Недіагностований АР у пацієнта з БА може призводити до збільшення обсягу базової терапії астми до використання системних ГКС, тому дітей з АР необхідно обстежувати на наявність БА, а хворих на астму — на наявність АР [23].

Взаємозв'язок цих двох нозологій пояснюється єдиним морфологічним субстратом

(верхні і нижні дихальні шляхи), загальними тригерами і патогенетичними механізмами. Останнім часом розглядається концепція «єдиного хронічного алергічного респіраторного синдрому», де прояви риніту і транзиторної бронхообструкції розцінюються як маніфестація одного й того самого захворювання у верхніх і нижніх дихальних шляхах [51]. Загальний для обох захворювань механізм розвитку алергічної реакції негайного типу має дві фази: ранню (або класичний шлях) і пізню. У формуванні ранньої фази реакції беруть участь мастоцити (опасисті клітини) і базофіли, на яких фіксуються антитіла-реагіни. У реалізації пізньої фази головна роль належить еозинофільному і меншою мірою нейтрофільному запаленню.

Під час ранньої фази імунної відповіді при приєднанні до антитіл-реагінів (специфічних до певних алергенів молекул імуноглобулінів E (IgE) відповідних алергенів) з мастоцитів вивільнюються медіатори запалення: гістамін, який підвищує проникність судин і викликає спазм гладеньких м'язів, еозинофільний та високомолекулярний нейтрофільний хемотаксичні фактори, тромбоцит-активуючий фактор, що стимулює агрегацію тромбоцитів і вивільнення з них гістаміну і серотоніну. Активовані медіаторами еозинофіли виділяють вторинні медіатори: діаміноксидазу та арилсульфатазу; нейтрофіли вивільнюють тромбоцит-активуючий фактор і лейкотрієни. Отже, внаслідок викиду медіаторів запалення у гостру фазу відбувається скорочення гладеньких м'язів бронхів, посилюється кровотік у дихальних шляхах і зростає проникність судин, розвивається набряк слизової оболонки, зростає секреція слизу, що загалом погіршує дихальну функцію [22,42].

У розвитку пізньої фази реакції беруть участь макрофаги, еозинофіли і тромбоцити, на яких також фіксовані антитіла-реагіни. При з'єднанні їх з відповідним алергеном з цих клітин виділяються медіатори, які викликають ушкодження тканин і розвиток запалення: мастоцити викидають цитокіни і хемокіни, що стимулює проліферацію, диференціювання і хемотаксис еозинофілів та Т-лімфоцитів-хелперів 2-го типу (Th2). Th2-лімфоцити, виділяючи цитокіни, підтримують хронічне запалення (табл. 1). Отже, велика кількість медіаторів залучається до розвитку БА та АР, з яких гістамін спочатку є найважливішим. Проте блокада рецепторів гістаміну не запобігає викиду лейкотрієнів активованими макрофагами, еозинофілами і тромбоцитами [22,42].

Таблиця 1

Медіатори симптомів при алергічному риніті [7]

Симптом захворювання	Патофізіологічний механізм	Передбачувані медіатори
Свербіння	стимуляція нервових закінчень	гістамін (H1-), простагландини
Закладення носа	набряк слизової оболонки	гістамін (H1-), кініни, LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Чханьня	стимуляція нервових закінчень	гістамін (H1-), LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Ринорея	стимуляція секреції слизу	гістамін (H1-) — пряма дія і через мускариновий ефект, LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Неспецифічна гіперреактивність	пізня фаза алергічного відгуку	ейкозаноїди, хемокіни

Як видно з табл. 1, надзвичайно важливу роль у розвитку АР відіграють ліпідні медіатори алергії – лейкотрієни. Лейкотрієни посідають ключове місце у патогенезі широкого спектра запальних хвороб, включаючи БА, АР і алергічний кон'юнктивіт, АД, кропив'янку, атеросклеротичні ураження серцево-судинної системи, запальні хвороби кишечника, розсіяний склероз, рак тощо [20]. Джерелом лейкотрієнів є арахідонова кислота, яка утворюється з мембранних фосфоліпідів клітини під впливом ферменту фосфоліпази А2 у результаті дії на мембрану клітин різних ушкоджуючих агентів. Їх утворення відбувається у процесі подальшого метаболізму арахідонової кислоти за ліпооксигеназним шляхом за участю клітин запалення (нейтрофілів, базофілів, опасистих клітин, еозинофілів, макрофагів) [11,45,56].

Протягом кількох останніх десятиліть серед поглядів на патогенез алергічних захворювань, у тому числі АР і БА, панує запальна концепція, яка заснована, передусім, на існуванні мінімального персистуючого запалення (Minimal Persistent Inflammation). Ця концепція є одним із ключових понять в алергології. Згідно з нею, у пацієнтів з алергією, які безпосередньо контактують з причинно-значущими алергенами, алергічний запальний процес відбувається постійно, навіть у випадку повної відсутності симптоматики. Мінімальний рівень персистуючого запалення проявляється інфільтрацією запальними клітинами (еозинофілами і нейтрофілами), а також експресією молекул адгезії [25]. Клінічно наявна алергічна симптоматика – це лише «пік алергічного айсбергу». Такі хвороби, як БА, АР та АД, навіть у період клінічного благополуччя (ремісії) характеризуються наявністю хронічного запального процесу. При АР цистеїнілові лейкотрієни (Cys-LT), до яких належать LTC₄, LTD₄, LTE₄ і LTB₄, у більшій мірі, ніж гістамін, сприяють гіперплазії слизової оболонки бронхів і порожнини носа. Ці ліпідні речовини, що утворюються з арахідонової кислоти під дією 5-ліпооксигенази, є потужними прозапальними медіаторами, які

викликають бронхоконстрикцію, гіперсекрецію слизу і порушення його кліренсу, стимулюють приплив еозинофілів та інших запальних клітин, підвищують проникність кровоносних судин у 100 разів ефективніше гістаміну, стимулюють проліферацію і диференціацію міофібробластів, сприяючи розвитку субепітеліального фіброзу [13]. Механізм, завдяки якому розвивається носова блокада при АР, пов'язаний з активацією Cys-LT-1-рецептора [13] і значним виділенням оксиду азоту, що призводить до розширення кровоносних судин та накопичення слизу у порожнині носа з подальшою гіперплазією слизової оболонки. Тому хворі повинні отримувати протизапальну терапію не тільки під час гострих клінічних проявів, але й на етапі реабілітації [7].

З урахуванням єдності патогенезу БА та АР стає зрозумілим, що для лікування і попередження розвитку запального процесу при алергічних хворобах потрібна протизапальна терапія, яка здатна блокувати рецептори і гістаміну, і лейкотрієнів.

Сучасна програма й алгоритм раціональної фармакотерапії БА та АР включають спільні за механізмом дії і походженням лікарські засоби – інгаляційні та інтраназальні кортикостероїди (КС) і кромони [8], блокатори рецепторів лейкотрієнів. Різниця полягає лише в тому, що у контролюючій терапії АР використовуються H1-антигістамінні засоби II покоління та їх активні метаболіти, які мало ефективні при БА, а для ліквідації загострення БА застосовуються бронхолітики, а у разі АР – деконгестанти і засоби елімінаційно-іригаційної терапії [21,22,37–40].

На сьогодні розроблено та успішно впроваджено у клінічну практику лікарські засоби – блокатори рецепторів лейкотрієнів і блокатори рецептора гістаміну 1-го типу (H1-гістаміну). У міжнародному керівництві з ведення хворих на АР – ARIA – наведено рекомендації [21,22] щодо лікування, які варіюють залежно від виразності симптоматики. Інтраназальні КС показані при усіх варіантах АР, окрім сезонного риніту легкого ступеня, а пероральні неседа-

тивні H1-блокатори II генерації (лоратадин, цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин) вважаються препаратами вибору при легкому перебігу АР [3], окрім випадків персистоючого АР з важким або середньоважким перебігом. Ці препарати швидко (менш ніж через 30–60 хвилин) і безпечно (навіть при тривалому застосуванні у дітей) усувають носові та очні симптоми, вони помірно ефективні при закладенні носа [17]. Відзначено, що регулярний прийом H1-блокаторів більш ефективний, ніж застосування за вимогою [54].

Відомо, що порівняння ефективності монотерапії інгаляційними КС і препаратами антилейкотрієнів у дітей та дорослих з персистоючою БА свідчить про очікувану перевагу інгаляційних КС [57], особливо у пацієнтів з помірно вираженою бронхообструкцією, однак не можна не враховувати результати практичних досліджень. Безперечно, інгаляційні КС є най-

більш ефективною групою препаратів для контролю БА, проте тільки у тому випадку, якщо пацієнт дійсно їх застосовує, тобто при рівні прихильності (комплаєнсу) понад 80%. Прихильність до терапії інгаляційними КС є особливо низькою у підлітків, у яких цей показник часто становить менше 40% [30], тому у таких пацієнтів блокатори рецепторів лейко-трієнів, які представлені таблетованими формами і застосовуються один раз на добу, дійсно можуть бути ефективною альтернативою інгаляційним КС в якості монотерапії при легкій персистоючій БА [3,13,19]. Крім того, бронхоспазм, який викликаний фізичним зусиллям, також найбільш притаманний дітям і підліткам з БА. Ефективність антилейкотрієнів, зокрема монтелукасту натрію, у запобіганні бронхоспазму, викликаного фізичним зусиллям, переконливо доведена результатами багатьох великих клінічних досліджень у дітей і дорослих,

Таблиця 1

Медіатори симптомів при алергічному риніті [7]

Тактика лікування	Сезонний алергічний риніт		Цілорічний алергічний риніт	
	діти	дорослі	діти	дорослі
H-1 блокатори:				
пероральні	A	A	A	A
інтраназальні	A	A	A	A
очні краплі	A	A	B	B
Кортикостероїди:				
інтраназальні	A	A	A	A
пероральні	A	B	B	B
внутрішньом'язові	A	B	B	B
Кромони:				
інтраназальні	A	A	A	B
очні краплі	A	A	B	B
Антагоністи лейкотрієнів	A	A (>6 років)		
Деконгестанти:				
інтраназальні	C	C	C	C
пероральні	A			
пероральні + H1-блокатори	A	B	B	B
Антихолінергічні засоби			A	A
Гомеопатичні засоби	D	D	D	D
Акупунктура	D	D	D	D
Фітотерапія	B	D	D	D
Алерген-специфічна імунотерапія алергічного ринокон'юнктивіту				
підшкірна	A	A	A	A
сублінгвальна	A	A	A	A
інтраназальна	A			
Алерген-специфічна імунотерапія бронхіальної астми				
підшкірна	A	A	A	A
сублінгвальна	A	A	A	A
Моноклональні антитіла проти імуноглобуліну E (IgE)	A	A (>6 років)	A	A (>6 років)
Елімінація алергенів (АГ):				
домашній пил	D	D	D	D
інші внутрішньожитлові АГ	D	D	D	D
загальне усунення АГ			A (БА)	
часткове усунення латексу			B	

причому в процесі постійного і тривалого прийому препарату його захисний ефект щодо фізичного навантаження не знижується [13].

Раціональна терапія АР може значно покращити перебіг БА за рахунок зниження потреби у бронхолітиках, зменшення частоти загострень і поліпшення легеневої функції (GINA, 2014–2017) [37–40]. Н1-блокатори II покоління ефективні в зменшенні постнавантажувального бронхоспазму, кашлю у дітей з легким перебігом пилкової астми та АР [1,14]. Призначення Н1-антигістамінів покращує фармакологічний контроль вірус-індукованих загострень БА [6] за рахунок протизапального ефекту (впливу на експресію молекул адгезії — ICAM-1) епітеліоцитів.

Монтелукаст достовірно зменшує кількість еозинофілів і опасистих клітин у біоптаті слизової оболонки бронхів після шести тижнів лікування хворих на легку астму [55]. Він на 80% знижує число еозинофілів у біоптаті бронхів порівняно з плацебо [48] і рівень ендотеліну-1 та катіонного білка еозинофілів у плазмі крові у дітей з atopічною БА [49]. Монтелукаст пригнічує запалення при загостренні БА у дітей завдяки підвищенню регуляторного впливу CD4+CD25+ Т-лімфоцитів, які секретують протизапальні цитокіни інтерферон- γ та інтерлейкін-10 [33].

Слід зазначити, що з позицій доказової медицини для лікарів становить практичний інтерес інформація про рівні доказовості рекомендацій із застосування лікарських препаратів при АР (ARIA) (табл. 2).

Згідно з міжнародними рекомендаціями (ARIA, 2008, 2010) [21,22], з метою оптимізації лікування АР у дітей необхідно на практиці застосовувати наступне.

За наявності кон'юнктивіту додати:

- пероральний блокатор Н1-рецепторів;
- або блокатор Н1-рецепторів у вигляді очних крапель;
- або препарат кромонів у вигляді очних крапель [8];
- або фізіологічний розчин;

Обговорити питання про доцільність проведення алерген-специфічної імунотерапії.

Терапія коморбідних АР та БА має такі особливості:

- лікування астми слід проводити відповідно до вітчизняного уніфікованого клінічного протоколу [18] і міжнародних рекомендацій GINA [20,37-40];
- деякі препарати ефективні як при АР, так і астмі (наприклад, КС та антагоністи лейкотрієнів) [21,22,47];

- проте інші лікарські засоби ефективні лише при АР або БА (наприклад, β_2 -агоністи короткої чи тривалої дії відповідно) [43];
- деякі препарати при АР більш ефективні, ніж при БА (наприклад, блокатори Н1-гістамінових рецепторів) [9,14];
- оптимальне лікування АР може поліпшити перебіг коморбідної БА;
- пероральні препарати можуть впливати на симптоми з боку як носа, так і бронхів;
- безпечність інтраназальних КС переконливо доведена [21,22]. Однак у великих дозах інгаляційні (ендобронхіальні) КС можуть розвивати побічні реакції [20,37–40]. При одночасному використанні інтраназальних та інгаляційних КС можлива сумація побічної дії препаратів.

Відомо, що ремоделінг бронхів може призводити до незворотних наслідків — розвитку фіброзу та склерозу стінки бронхів і формування інвалідності хворих. Останнім часом доведений дуже важливий факт участі монтелукасту у гальмуванні процесів ремоделювання бронхів, яке відбувається навіть у дітей з легкою БА, коли під час синтезу колагену С-пептид термінального типу проколагену (PICP) вивільнюється у міжклітинний простір. У пацієнтів з БА встановлено зворотне співвідношення між рівнями PICP і ОФВ1, а також лінійна залежність між вмістом PICP і кількістю еозинофілів, що свідчить про ремоделінг стінки бронхів [32].

Слід зазначити, що з позицій клінічної фармакології пригнічення синтезу лейкотрієнів, як найважливіших ліпідних медіаторів алергії, і блокаду їх фізіологічної дії (див. табл. 1) неможливо здійснити за допомогою КС та Н1-антигістамінних препаратів. Звідси випливає беззаперечна умова нової стратегії раціональної патогенетичної терапії АР на сучасному етапі — застосування інгібіторів рецепторів лейкотрієнів (монтелукасту натрію) [12,52]. J.A. Lajos і G.D. Marshall [46] у своєму огляді про застосування монтелукасту в терапії АР на підставі численних даних літератури дійшли висновку, що монтелукаст «належить до унікального класу ліків», які останнім часом активно впроваджено у клінічну практику.

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів можуть використовуватися для лікування сезонного АР у дітей і дорослих, а також у дошкільнят з персистуючим АР. Низку досліджень проведено у пацієнтів із сезонним АР з використанням монтелукасту, результати

порівнювали з плацебо. Доведено ефективність монтелукасту щодо усіх назальних та очних симптомів. Комбінована терапія монтелукастом і цетиризином, яка розпочата за 6 тижнів до початку сезону пилкування, була ефективною у профілактиці симптомів АР; вона також зменшувала алергічне запалення у слизовій оболонці носа в період контакту з алергенами. У пацієнтів із сезонним АР у поєднанні з БА монтелукаст значно поліпшував назальні та бронхіальні симптоми, зменшуючи потребу у використанні β_2 -агоністів короткої дії [46,50]. Таким чином, антагоністи лейкотрієнових рецепторів більш ефективні, ніж плацебо, порівняно з H1-антигістамінними препаратами, але менш ефективні, ніж інтраназальні КС, для лікування сезонного АР [21,22]. Застосування монтелукасту у поєднанні з H1-антигістамінами II покоління у певній категорії пацієнтів деякі автори вважають порівняним за фармакологічним ефектом з інтраназальними КС [46,50]. Раніше було доведено, що завдяки блокаді CysLT-1-рецепторів та інгібуванню активного утворення оксиду азоту блокатори CysLT-1-рецепторів (монтелукаст) стали широко використовуватися в отоларингологічній практиці при станах, що пов'язані з гіперпластичним процесом слизової оболонки порожнини носа (поліпоз, аденоїдні вегетації, риносинусит), з метою зменшення активності процесу [34].

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст) є альтернативною терапією першої лінії легкої персистоючої БА. Отримано докази ефективності монтелукасту в якості початкової (пробної) контролюючої терапії дітей із легкою астмою за рахунок бронхопротекції і зменшення запалення у дихальних шляхах (знижує рівень видихуваного оксиду азоту (NO) у дошкільнят з алергічною астмою). Застосування монтелукасту є обґрунтованим у хворих, які не можуть або не хочуть приймати інгаляційні КС, а також у поєднанні з остан-

німи, оскільки механізми дії цих двох груп відрізняються і доповнюють один одного. Монтелукаст ефективний для лікування вірус-індукованої бронхіальної обструкції і зменшення частоти загострень у дітей віком 2–5 років [16,36].

З метою проведення оптимально ефективної та безпечної фармакотерапії у дітей перед призначенням лікування будь-якої хвороби лікар повинен відповісти на наступні запитання:

- Яких конкретно результатів лікування хворої дитини лікар хоче досягти?
- Які лікарські засоби можуть сприяти досягненню бажаного результату терапії?
- Який препарат у цьому плані найбільше підходить хворому?
- Яким чином застосувати препарат, щоб його дія була найефективнішою?
- Які побічні реакції може викликати препарат, чи може він зашкодити хворому?
- Яке співвідношення можливих користі і шкоди при застосуванні лікарського засобу і яка фармакоекономіка лікування?

У дитячій практиці при персистоючій БА легкого та середньоважкого перебігу [10], сезонному і персистоючому АР у дітей, починаючи з 2-річного віку, застосування таблетованої форми препарату має перевагу в плані базової терапії хворих на астму, оскільки більшість пацієнтів неправильно використовують дозовані інгалятори з топічними КС [47]. Окрім того, серед батьків хворих дітей і навіть педіатрів широко поширена стероїдофобія. У пацієнтів з астмою і коморбідним АР застосування монтелукасту дозволяє досягти тривалої ремісії, попередити формування інвалідності, збільшити активність дитини і в кінцевому підсумку поліпшити якість життя дітей та їхніх сімей [1,6]. За кордоном застосовується гранульована форма монтелукасту по 4 мг для лікування БА у дітей віком 6–12–23 місяці та АР у дітей віком 6–23 місяці [46].

Слід згадати про ще один аспект успішної фармакотерапії будь-якої хвороби, а саме про комплаєнс. Результати досліджень свідчать про низький рівень комплаєнсу у дітей з БА – 50–77%, що є складною проблемою для лікаря. Субоптимальна прихильність до лікування асоціюється з недостатнім рівнем контролю астми та збільшенням ризику госпіталізацій, частоти загострень хвороби і значними економічними втратами. Групу ризику низького комплаєнсу становлять діти з неблагополучних сімей і соціально дезадаптовані діти та підлітки

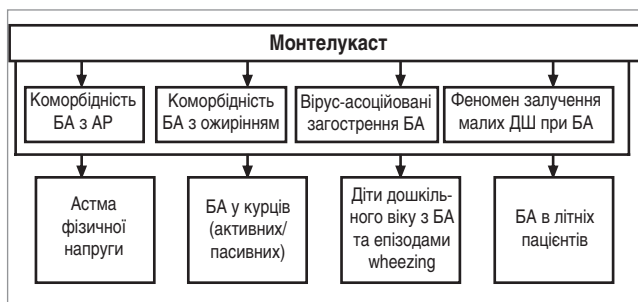


Рис. 1. Ефективність монтелукасту, доведена рандомізованими контрольованими дослідженнями і real-life-дослідженнями, при різноманітних астма-фенотипах/-ендотипах [3]

через їх психологічну неврівноваженість, відмову від інгаляційної терапії, прийом психоактивних речовин [24,44]. У збереженні високої прихильності до терапії (понад 80%) велике значення має частота дозування препарату. Так, дворазовий на добу прийом ліків забезпечує комплаєнс лікування у 71% хворих, тоді як чотириразовий — лише у 18% пацієнтів, тому слід віддавати перевагу тим лікарським засобам, які скорочують кількість прийомів препарату на добу [35,44].

Отже, у наш час інгібітори лейкотрієнових рецепторів мають доведену ефективність при таких захворюваннях і станах [13,27]:

- АР;
- поєднання БА та АР;
- БА з домінуючим бронхоспазмом, індукованим фізичним зусиллям;
- БА у маленьких дітей, особливо вірус-індукована;
- БА, яка не контролюється монотерапією інгаляційними КС або комбінацією «інгаляційний КС + β_2 -агоністи тривалої дії», в якості додаткової терапії;
- аспіринова БА;
- легка персистуюча БА, в якості альтернативи інгаляційним КС;
- в якості терапії «крок униз» у разі досягнення стійкого контролю БА при лікуванні інгаляційними КС або комбінацією «інгаляційний КС + β_2 -агоністи тривалої дії».

Одним з ефективних препаратів монтелукасту натрію (надалі — монтелукаст) є «Мілукант» (виробник — фармацевтична компанія «АДАМЕД», Польща). Впливаючи на гістамін-залежну фазу алергічної реакції і лейкотрієновий шлях запалення дихальних шляхів, на який не впливають інгаляційні КС, Мілукант дозволяє більш ефективно контролювати симптоми як БА, так і АР [10]. Препарат рекомендують приймати один раз на день ввечері: дітям з 2 до 5 років — по 4 мг (жувальна таблетка), дітям віком 6–14 років — по 5 мг (жувальна таблетка) і підліткам старше 15 років і дорослим — по 10 мг (1 таблетка, вкрита оболонкою) на ніч незалежно від прийому їжі. Проста і зручна схема прийому препарату забезпечує високу прихильність пацієнтів до призначеної терапії. Мілукант рекомендований як для стартової (пробної) терапії, так і для базового лікування АР і БА легкого перебігу, полінозу та пилкової астми, а також у комплексному лікуванні астми фізичного навантаження і вірус-індукованої астми.

Показання до застосування Мілуканта у дітей віком 2–14 років [10]:

- Як додаткове лікування легкої і середньоважкої персистуючої БА, частково контрольованої інгаляційними КС, а також астми з недостатнім контролем за допомогою β_2 -агоністів короткої дії за необхідності.
- Альтернативна монотерапія замість низьких доз інгаляційних КС легкої персистуючої БА, при якій впродовж останнього часу не було серйозних нападів БА, що вимагали б використання оральних КС, а також терапія тих хворих, які не можуть застосовувати інгаляційних КС.
- Профілактика БА з домінуючим бронхоспазмом внаслідок фізичного навантаження.
- Полегшення симптомів сезонного і цілорічного АР.

Розмаїття позитивних властивостей препарату «Мілукант» приваблює як батьків дітей, хворих на різні прояви респіраторної алергії, так і лікарів, що спонукало і нас отримати власний досвід його застосування і визначити його ефективність та безпеку.

Мета дослідження — оцінити ефективність і безпечність терапії нестероїдним протизапальним препаратом антилейкотрієнової дії монтелукасту натрію у дітей перших 6 років життя, хворих на легку і середньоважку персистуючу БА у комбінації з АР, і дітей з повторними епізодами обструктивного бронхіту.

Матеріал і методи дослідження

До обстеження було залучено 30 дітей дошкільного віку — від 2 до 6 років (основна група), які були розподілені на дві групи: 1-ша група — 10 дітей (середній вік $36,4 \pm 2,7$ місяця) з повторним обструктивним бронхітом (ОБ) і 2-га група — 10 хворих на легку і середньоважку персистуючу БА (середній вік $32,0 \pm 3,9$ місяця) з фенотипами астми фізичного і психоемоційного навантаження та вірус-індукованої астми. Їм був призначений монтелукаст натрію (Мілукант).

Групу порівняння склали 10 дітей такого самого віку, хворі на легку і середньоважку астму, які отримували лікування будесонідом в небулах.

Більшість хворих (67%) становили хлопчики, що відбиває характерні особливості БА у дітей. Групи були рандомізовані за віком і статтю.

Лікарські засоби призначались випадковим методом відразу після усунення ознак бронхообструкції — на 2–3–4 день госпіталізації до стаціонару. Діти основної групи отримували

Мілукант перорально у вигляді жувальної таблетки 1 раз на добу на ніч у дозі 4 мг. Хворі групи порівняння лікувалися інгаляційним базовим препаратом будесонідом у небулах у низьких дозах (250 мкг 2 рази на добу). Тривалість терапії кожним препаратом становила шість місяців. Катамнестичний період спостереження склав один місяць.

Критеріями включення у клінічне дослідження були: діагноз БА; діагноз ОБ; вік від 2 до 6 років; згода пацієнта/батьків пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення: онкологічні, гематологічні, системні та ендокринні захворювання; гострі і хронічні захворювання нирок і печінки; набуті та вроджені вади серця; аномалії розвитку дихальної системи; тимомегалія; гострі і хронічні неврологічні та психічні захворювання; важкі супутні захворювання з несприятливим прогнозом; непереносимість досліджуваних препаратів в анамнезі; відмова пацієнта чи батьків (опікунів) від участі у дослідженні з будь-якої причини.

Діагноз БА виставлявся згідно з Уніфікованим протоколом надання первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дітям з бронхіальною астмою (наказ МОЗ України №868 від 08.10.2013) [18] та критеріїв Міжнародного консенсусу з БА GINA перегляду 2014–2015–2016 рр. [37–39].

Діагноз ОБ ставився згідно з Протоколом надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» (наказ МОЗ України №18 від 13.12.2005) [15].

Діагностика АР проводилася відповідно до рекомендацій Міжнародної асоціації алергологів за документом ARIA (2008–2010 рр.) [21,22].

З метою дослідження впливу монтелукасту натрію на перебіг клінічної симптоматики і характеру змін запального процесу у хворих на БА та повторний ОБ у динаміці спостереження проведено дослідження сироваткових рівнів загального IgE (методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою системного аналізатора імуноферментного фотометра Multiscan Plus (Labsystems, Франція), інтерферону- γ (IFN- γ), інтерлейкіну-13 (IL-13, методом непрямого твердофазного ІФА із застосуванням стандартних діагностичних наборів виробництва Invitrogen Corporation, США, – Human INF- γ , Human IL-13, – призначених для кількісного визначення людського ІНФ- γ та ІЛ-13 у сироватці крові і культурі клітин) на імуноферментному

аналізаторі iEMS Labsystems (Фінляндія). Для визначення вікових нормативів цих показників обстежено 14 практично здорових дітей із середнім віком $36,9 \pm 3,3$ місяця, які не мали хронічних вогнищ інфекції і не хворіли на ГРВІ впродовж останнього місяця (група контролю).

Для виконання поставлених задач у всіх дітей до і після лікування проводили оцінку клінічних показників, визначення рівнів загального IgE, IL-13 та ІНФ- γ у динаміці спостереження: до лікування та через шість місяців від початку терапії.

З анамнезу обстежених дітей відомо, що на першому році життя у 57,5% хворих мали місце часті ГРВІ з проявами обструкції дихальних шляхів. Катарально-гнійний ендобронхіт у грудному віці перенесли 18% дітей. Інші інфекційні хвороби (вітряну віспу, червінку, кір, епідемічний паротит) відмічено у 25% дітей.

Серед супутніх хвороб в обстежених дітей із значною частотою реєструвалась патологія ЛОР-органів: аденоїдит – у 71,4% хворих, хронічний тонзиліт – у 16,8% хворих, що зумовило часті ГРВІ у 78,5% дітей. Патологія органів травлення відзначалась у 47,5% пацієнтів.

У 67,3% дітей БА вперше маніфестувала в ранньому віці (табл. 3).

Дані проведеного етапу дослідження підтверджують головну тенденцію сучасної еволюції БА, що дебют хвороби відбувається вже у перші роки життя дитини, який у середньому припадає на вік $2,8 \pm 0,3$ року, і у 78,5% дітей розвивається на тлі ГРВІ.

Тривалість астми становила 2–4,5 року (у середньому $3,1 \pm 0,3$ року), а тригерами її загострень були аероалергени (побутовий пил, пилок рослин, тварини), фізичне зусилля, ГРВІ, вдихання холодного повітря, емоційний стрес, зміни метеоумов.

На початку дослідження у всіх хворих симптоми астми відзначалися частіше, ніж раз на тиждень, нічні пробудження через прояви астми – більше одного разу на тиждень, тому була потреба у призначенні контролюючої терапії.

Таблиця 3

Розподіл дітей, хворих на бронхіальну астму, за віком початку хвороби

Вік	Загальна кількість дітей, хворих на повторні ОБ та бронхіальну астму	
	абсолютне число	%
до 3 років	17	56,7
3–6 років	13	43,3
Загалом	30	100,0

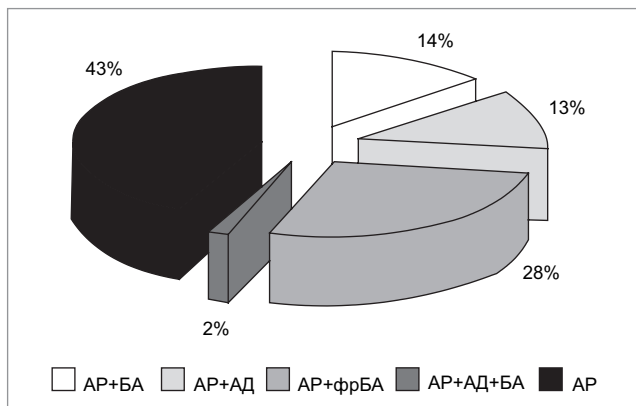


Рис. 2. Частота коморбідних захворювань у дітей дошкільного віку з алергічним ринітом за 2016 рік за даними звернень у РКДП НДСЛ «ОХМАТДИТ» до дитячих алерголога та оториноларинголога

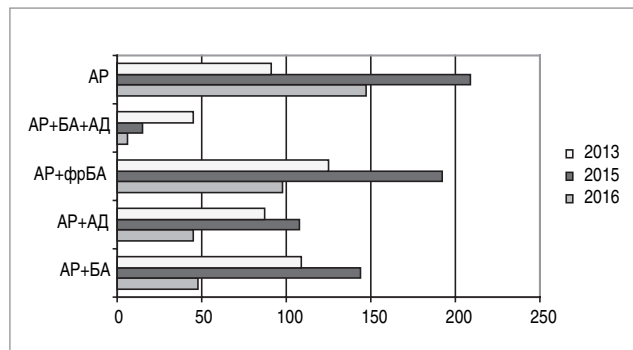


Рис. 3. Порівняльна частота алергічних коморбідних захворювань у дітей дошкільного віку з алергічним ринітом за 2013, 2015 і 2016 роки за даними звернень у РКДП НДСЛ «ОХМАТДИТ» до дитячих алерголога і оториноларинголога (фрБА — фактор ризику бронхіальної астми, потенційна бронхіальна астма)

Результати дослідження та їх обговорення

Перший етап дослідження був присвячений визначенню частоти АР та його коморбідності з іншими найбільш поширеними алергічними хворобами.

За даними звертань у Республіканську консультативно-діагностичну поліклініку (РКДП) Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «ОХМАТДИТ» до дитячих алерголога і оториноларинголога, частота АР за 2016 р. у дітей перших шести років склала 50,5%. З них поєднання АР з повторними епізодами ОБ, що є фактором ризику розвитку БА (фрБА), тобто потенційною астмою, відзначено у 28% дітей. Комбінацію АР і вже діагностованої БА зареєстровано у 14% хворих, а загальна коморбідність АР у дітей з потенційною і вже діагностованою астмою сягала 42%. Поєднання АР з АД спостерігалось у 13% випадків, комбінацію АР, БА та АД відзначено у 2%, поєднання АР з потенційною та діагностованою БА та АД — у 55%, а ізольований АР сягав 43% (рис. 2).

За даними звертань у РКДП НДСЛ «ОХМАТДИТ» до дитячих алерголога та оториноларинголога, частота АР за 2013 р. у дітей до 6 років склала 50,8% [3]. Як видно з табл. 4,

поєднання АР з повторними ОБ (тобто потенційною БА) виявлено у 27,4% дітей, комбінація АР та діагностованої БА — у 23,9%, а разом коморбідність АР у дітей з повторними ОБ і вже діагностованою БА сягала 51,1%, поєднання АР з АД було в 19% випадків, комбінація АР з діагностованою БА і АД — у 10%, поєднання АР з потенційною і діагностованою БА та АД — у 61,3%, ізольований АР сягав майже 20 (19,9%) (рис. 3).

Отже, з 2012 р. настороженість лікарів щодо АР щороку зростала, а тому і його діагностика була найвищою. Разом з тим знизився рівень виявлення БА за рахунок зростання частоти хворих з повторними епізодами ОБ, тобто потенційною астмою, без її подальшого алергологічного підтвердження, що загрожує пізнім призначенням пробної терапії у дітей групи високого ризику, що передбачено вітчизняними і міжнародними документами з ведення астми у дітей перших 5–6 років життя [18,36].

Якщо ж виходити при аналізі коморбідності з позицій БА як основного, до того ж найважчого, захворювання, то з коморбідних хвороб у 62,5% обстежених хворих на астму діагностовано АР і 12,5% дітей мали прояви АД,

Таблиця 4

Динаміка поширеності (у %) алергічної коморбідної патології у дітей перших 6 років життя з алергічним ринітом за 2013, 2015 і 2016 роки за даними звернень у РКДП НДСЛ «ОХМАТДИТ» до дитячих алерголога та оториноларинголога

Рік	Різновид коморбідності патології (%)				
	Ізольований алергічний риніт	алергічний риніт + atopічний дерматит	алергічний риніт + бронхіальна астма	алергічний риніт + фактор ризику бронхіальної астми	алергічний риніт + бронхіальна астма + atopічний дерматит
2013 рік	19,9	19,0	23,9	27,4	10,0
2015 рік	31	16	22	29	2
2016 рік	43	13	14	28	2

Таблиця 5

Динаміка клінічних проявів у дітей 2–6 років, хворих на бронхіальну астму, на тлі терапії монтелукастом і будесонідом (M±m)

Клінічні прояви	Діти, хворі на повторний обструктивний бронхіт та бронхіальну астму					
	до лікування		через 3 місяці лікування		через 6 місяців лікування	
	монтелукаст (n=20)	будесонід (n=10)	монтелукаст (n=20)	будесонід (n=10)	монтелукаст (n=20)	будесонід (n=10)
Утруднене дихання, задишка	14,2±1,1	13,8 2,4	7,1±0,6*	6,3 0,02□	7,0±0,7**	5,9±0,3
Нічні симптоми	2,8±0,4	3,1 0,8	0,2±0,04*	0,4 0,09□	0**	0,2±0,01□□
Використання бронхолітиків	11,3±1,2	13,2 2,2	1,8±0,2*	1,1 0,3□	1,9±0,2	1,0±0,2
Число днів без симптомів	19,3±1,7	17,9 0,8	25,3±2,3*	26,1 1,2□	24,0±2,2	28,5±2,3

Примітки: * – достовірність різниці між показниками до і через 3 місяці лікування монтелукастом (p<0,05); □ – достовірність різниці між показниками до і через 3 місяці лікування будесонідом (p<0,05); ** – достовірність різниці між показниками лікування монтелукастом від 3 до 6 місяців (p<0,05); □□ – достовірність різниці між показниками лікування будесонідом від 3 до 6 місяців (p<0,05)

37,5% пацієнтів мали харчову і медикаментозну алергію. Отже, значна кількість дітей обстежених груп мала поліорганні прояви алергії, що свідчить про бурхливу еволюцію алергічного «маршу».

Таким чином, важливою рисою алергічних хвороб у дітей дошкільного віку є висока частота АР, як ізольованого, так і в поєднанні з БА та шкірною алергією, тобто характерний високий рівень їх коморбідності, що обов'язково слід враховувати у виборі обсягу як стартової (пробної), так і подальшої (контролюючої) терапії БА.

Проведена базова контролююча терапія монтелукастом і будесонідом виявила позитивну динаміку проявів астми у всіх дітей, ефект якої полягав у зниженні частоти нападів ядухи і потреби у бронхолітиках швидкої дії, поліпшенні самопочуття, збільшенні числа днів без проявів астми (табл. 5).

У процесі терапії монтелукастом позитивна динаміка клінічних проявів, яка відзначалася вже на першому тижні лікування (на 2–3 день у 15 (75%)), була більш виразною наприкінці першого місяця використання препарату і зберігалася протягом усього періоду дослідження (табл. 5).

Достовірне зниження загальної кількості епізодів утрудненого видиху мало місце на четвертому тижні терапії монтелукастом (з 14,2±1,1 до 7,1±0,6; p<0,05). Середня частота нічних епізодів задишки до лікування цим препаратом склала 2,8±0,4, а після трьох місяців терапії ці симптоми не спостерігалися. На тлі лікування монтелукастом у всіх хворих виявлено тенденцію до збільшення (на 28,5%; p>0,05) кількості днів без симптомів астми. Істотною особливістю ефекту монтелукасту стало зменшення або повна відсутність симптомів, зумовлених гіперреактивністю дихальних шляхів: виникнення кашлю і wheezing (свистячого

дихання) при фізичному зусиллі, емоційному стресі, вдиханні холодного повітря. Загалом ефективна терапія монтелукастом була у 19 (95,0%) дітей.

Відмінні результати за 5-бальною шкалою отримано у 16 (80%) дітей, що проявлялось відсутністю епізодів задишки і дихального дискомфорту та потреби у бронхолітиках короткої дії; фізична активність була нормальною, тобто був досягнутий повний контроль за перебігом БА. Добрий ефект відзначено у 3 (15%) хворих – епізоди задишки зникли, але зрідка були випадки wheezing, турбував рідкий сухий кашель, що іноді вимагало застосування комбінації фенотеролу з іпратропіумом бромідом (у дітей до 4 років) або салбутамолу (у дітей 4 років і старше). Як задовільна ефективність терапії монтелукастом оцінена у 1 (5%) хворого, який скаржився на періодичні епізоди wheezing, що виникали зрідка, були короткими і легкими. Загалом кількість ознак астми під впливом лікування монтелукастом вірогідно (p<0,05) знизилась у 2,2±0,1 разу; відзначалося менше у 2,8±0,3 разу нічних симптомів хвороби; у 6±0,4 разу скоротилася потреба у бронхолітиках, у 1,3±0,1 разу збільшилася кількість безсимптомних днів впродовж місяця. Слід окремо зауважити, що на тлі лікування монтелукастом у всіх хворих на БА з коморбідним АР і у всіх дітей з БА і супутнім АД відбулася значна регресія клінічної симптоматики.

Порівняння ефективності терапії хворих на повторний ОБ та БА монтелукастом і будесонідом не виявило істотних розбіжностей між кількістю епізодів задишки у дітей, які отримували обидва препарати: суттєве зниження (у 1,7±0,3 разу і 1,8±0,2 разу відповідно; p<0,05) спостерігалось наприкінці четвертого тижня лікування і залишалось таким до закінчення курсу терапії (табл. 5). У пацієнтів обох

Таблиця 6

Динаміка клінічних проявів у дітей 2–6 років з повторним обструктивним бронхітом і бронхіальною астмою на тлі терапії монтелукастом

Показник	Повторна бронхообструкція			
	обструктивний бронхіт (n=10)		бронхіальна астма (n=10)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Частота ГРВІ	5,5±0,4	2,8±0,4*	6,1±0,4#	4,2±0,3#
Частота епізодів бронхообструкції	3,8±0,3*	1,8±0,2*	4,1±0,4#	2,1±0,2#

Примітки: * - достовірна різниця між показниками у дітей з повторними ОБ до та після лікування; # — достовірна різниця між показниками у дітей з БА до та після лікування.

груп відзначалося вірогідне ($p < 0,05$) зниження нічних симптомів (у $8,3 \pm 1,1$ разу у випадку лікування монтелукастом і у $4,5 \pm 0,9$ разу при терапії будесонідом) після місячного курсу, що зберігалось до кінця лікувального періоду. У хворих на тлі терапії монтелукастом на третьому місяці лікування нічних епізодів задишки зовсім не відмічено, а у дітей на тлі терапії будесонідом зрідка мали місце ($0,21 \pm 0,01$ разу) нічні епізоди хвороби за відповідний час спостереження. Стосовно потреби в ситуаційній терапії у хворих обох груп відбувалися аналогічні зміни: суттєве зниження числа інгаляцій фенотеролу з іпратропіумом бромідом або сальбутамолу за потреби в кінці третього місяця терапії у $5,2 \pm 0,3$ разу за умов лікування монтелукастом і у $8,1 \pm 0,4$ разу у випадку терапії будесонідом, що спостерігалось і наприкінці 6-місячного курсу лікування. Отже, терапія монтелукастом дітей, хворих на повторний ОБ і легку БА, за впливом на редукцію клінічних проявів астми, принаймні, була настільки ж ефективною, як і лікування низькими дозами будесоніду.

При лікуванні хворих на середньоважку БА монтелукаст дещо поступався будесоніду за швидкістю регресії клінічних симптомів БА, але перевершував останній за впливом на ліквідацію нічних проявів хвороби і на пов'язане з цим поліпшення якості сну дітей. Монтелукаст також мав значні переваги для хворих та їхніх батьків у зв'язку з можливістю прийому у таблетованій формі з відмінними смаковими

якостями, був зручним у використанні, що дуже важливо для дітей, у яких є проблеми із застосуванням інгаляційної техніки [44].

Позитивна динаміка клінічної симптоматики на тлі базової терапії відмічалася в усіх хворих, що проявлялося і достовірним зменшенням частоти епізодів бронхообструкції (табл. 6). Також встановлено достовірне зниження частоти ГРВІ у дітей, як з повторним ОБ, так і у хворих на БА, після лікування монтелукастом, а у хворих, які отримували терапію будесонідом, була тільки тенденція до зниження частоти вірусних інфекцій.

При оцінці клінічної ефективності монтелукасту натрію у дітей з БА позитивна динаміка на тлі лікування відмічалася батьками вже на першому місяці терапії. Загальна кількість епізодів утрудненого видиху через три місяці лікування знижувалася з $12,4 \pm 1,1$ до $6,8 \pm 0,9$, що досягало достовірної різниці рівня показників ($p < 0,05$). Значно знижувалася потреба в бронхолітиках — з $9,8 \pm 1,7$ до $1,4 \pm 0,4$ ($p < 0,05$).

У дітей обох груп відзначено значне зменшення виразності симптомів коморбідної патології — АР та АД.

При оцінці рівнів загального сироваткового IgE, IL-13 і ІФН- γ на тлі лікування у дітей з повторними ОБ відмічено достовірне зниження ($p < 0,05$) вмісту IL-13 з $24,2 \pm 5,1$ до $10,8 \pm 2,4$ пг/мл (табл. 7). Після проведеної терапії рівень IL-13 у них залишався дещо підвищеним ($p > 0,05$) порівняно з вмістом IL-13 у здорових дітей ($10,8 \pm 2,4$ проти

Таблиця 7

Динаміка сироваткових рівнів загального IgE, IL-13 та ІФН- γ у дітей 2–6 років з повторним обструктивним бронхітом і бронхіальною астмою на тлі терапії монтелукастом

Показник	Здорові діти (n=14)	Обструктивний бронхіт (n=10)		Бронхіальна астма (n=10)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний IgE, IU/ml	49,89±9,1	119,2±16,2	102,3±33,1	152,9±45,3	108,4±43,3
Інтерлейкін-13, пг/мл	5,6±1,7*	24,2±5,1#*	10,8±2,4#	25,4±5,6*	14,6±3,4*
Інтерферон- γ , пг/мл	48,6±20,5	36,8±11,2	45,0±8,2	32,5±6,7	37,3±6,7

Примітки: * — достовірна різниця між показниками у здорових дітей і дітей з повторними ОБ; # — достовірна різниця між показниками дітей з повторними ОБ і БА до та після лікування.

Таблиця 8

Вміст еозинофілів (у %) у крові, індукованому мокротинні та назальному секреті хворих на бронхіальну астму та здорових дітей 2–6 років (M±m)

Біологічна рідина	Здорові діти (n=14)	Хворі на повторний обструктивний бронхіт (n=10)	Хворі на бронхіальну астму (n=10)
Периферична кров	3,1±0,8	6,1±0,6*	5,8±0,7*
Назальний секрет	8,1±3,2	29,8±3,9**	28,3±4,8**
Індуковане мокротиння	6,9±2,5	32,7±5,2**	35,4±6,4**

Примітки: * – достовірність різниці між показниками хворих і здорових дітей ($p < 0,05$); ** – достовірність різниці між показниками хворих і здорових дітей ($p < 0,01$).

5,6±1,7 пг/мл). Встановлено виразне зростання рівня ІФН- γ і зниження вмісту загального ІgE у хворих з повторними ОБ, але статистично недостовірне.

Аналіз рівнів показників у дітей з БА (табл. 7) до та після терапії монтелукастом показав значне зниження вмісту ІL-13 (з 25,4±5,6 до 14,6±3,4 пг/мл), проте без достовірної різниці ($p=0,084$), і порівняно із здоровими дітьми рівень ІL-13 залишався достовірно вищим ($p < 0,05$), що свідчить про збереження виразності запального процесу у дітей БА на тлі терапії. Поряд з цим виявлено несуттєву тенденцію до зниження рівня загального ІgE і підвищення вмісту ІФН- γ у сироватці крові. Аналогічна динаміка відзначена і при повторному ОБ.

Рівні еозинофілів у біологічних рідинах хворих і здорових дітей наведені у табл. 8. Як видно з таблиці, рівень еозинофілів у мокротинні та назальному секреті дітей з повторним ОБ і БА значно (у 3,5–3,6 рази, $p < 0,01$) перевищував вміст аналогічних показників у здорових дітей. Особливо підвищеним (у 5,1±0,2 рази, $p < 0,01$) був їх рівень у мокротинні, що можна використовувати як орієнтовний допоміжний діагностичний критерій БА. У мазках-відбитках із середнього носового ходу секреторна еозинофілія виявлена у 14 (70,0%) хворих і склала у середньому 29,1±3,8%, що свідчить про алергічний назальний процес.

Отримані дані свідчать про значну клінічну ефективність монтелукасту у дітей 2–6 років життя з БА і повторними епізодами ОБ, що підтверджується також зміною рівнів загального ІgE, ІL-13 та ІФН- γ у сироватці крові.

За період проведення дослідження на тлі прийому монтелукасту і будесоніду дітьми 2–6 років побічних ефектів не виявлено в жодної дитини.

Наведені дані свідчать про порівнянню ефективність Мілуканту та інгаляційних КС (будесоніду у низьких дозах) при легкій БА у дітей. Мілукант зарекомендував себе як сучасний препарат з високим профілем ефективності та безпе-

ки навіть при тривалому застосуванні, а зручне дозування та форма випуску препарату, як для дітей, так і для дорослих, сприяє підвищенню комплаєнсу і поліпшує успішність лікування. З огляду на те, що Мілукант має найнижчу ціну в Україні, це робить його доступним для широкого кола пацієнтів, що є особливою перевагою в сучасних соціально-економічних умовах.

Застосування монтелукасту натрію у базовій, у тому числі пробній, терапії легкої і середньоважкої БА у дітей забезпечує повний контроль за перебігом астми у більшості хворих. Монтелукаст знижує виразність клінічних симптомів астми, у тому числі кашлю, поліпшує легеневу функцію шляхом легкої бронхіальної дилатації, пригнічує запалення у слизовій оболонці бронхів і порожнини носа, знижуючи, таким чином, частоту загострень БА. Монтелукаст особливо показаний у разі переважання нічних ознак хвороби, у випадках астми фізичної і психоемоційної напруги, розвитку загострень, зумовлених змінами метеоумов і вірусними інфекціями. При тривалому використанні препарат забезпечує контроль за перебігом легкого і середньоважкого варіантів персистуючого АР, як ізольованого, так і у поєднанні з БА. У комбінації з інгаляційних КС монтелукаст дозволяє знижувати дозу КС і контролювати перебіг хвороби у хворих із середньоважкими і важкими формами БА. Він є корисним у терапії інших коморбідних хвороб у дітей – АД, аспіринової астми, хронічної кропив'янки, харчової алергії, що робить його перспективним для широкого застосування в дитячій практиці, особливо у дітей з поліорганною алергічною патологією зі складним патогенезом.

Висновки

1. Антагоністи лейкотрієнових рецепторів, зокрема монтелукаст, мають доведену ефективність щодо клінічних і функціональних проявів БА і АР та досягнення контролю цих захворювань.
2. Монтелукаст в якості монотерапії може бути альтернативою низьким дозам інга-

ляційних КС, особливо у дітей і підлітків з легкою та у деяких хворих із середньоважкими БА і АР, у разі вірус-індукованих загострень АР і БА, астми, що супроводжується зниженою толерантністю до фізичного зусилля, а також в якості step-down-терапії («крок вниз»).

3. Монтелукаст, як додаткова до інгалаційних КС терапія, є альтернативою β_2 -агоністам тривалої дії. Саме цей варіант комбінованої терапії ефективний у випадку аспіри-

нової БА, астми з коморбідним АР, БА у дітей з ожирінням, у підлітків-курців, хворих на БА, а також у дітей з БА, що розвивають побічні ефекти (тахікардію, тремор, неспокій тощо) на використання β_2 -агоністів тривалої дії, що є протипоказаннями до призначення останніх.

4. Монтелукаст має добрий профіль безпеки, частота його побічних ефектів не відрізняється від такої при застосуванні плацебо.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алергічний риніт та бронхіальна астма пілкової етіології у дітей: ретроспективне дослідження клінічного перебігу / С.М. Недельська, Д.О. Ярцева, В.І. Мазур [та ін.] // Современная педиатрия. — 2013. — №1(49). — С.24—30.
2. Алергічний риніт у дітей (монографія) / Д.І. Заболотний, А.А. Лайко, О.М. Охотнікова, А.Л. Косаковский [та ін.]. — Київ: Логос, 2016. — 216 с.
3. Алергічний риніт у дітей: нагальні питання діагностики і лікування / О.М. Охотнікова, Ю.І. Гладуш, Л.В. Бондаренко [та ін.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2015. — №1(80). — С.26—36.
4. Артюх А. Антагоністи лейкотрієнових рецепторів у терапії бронхіальної астми: ефективність, доведена часом / А. Артюх // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2017. — №1(98). — С.40—42.
5. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні / Ю.Г. Антипкін, Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин [та ін.] // Астма та алергія. — 2014. — №4. — С.60—65.
6. Булгакова В.А. Модифікація терапії бронхіальної астми. Возможности повышения эффективности лечения вирус-индуцированной астмы у детей / В.А. Булгакова // Фарматека. — 2015. — №4. — С.6—12.
7. Василевский И.В. Использование сингуляра — новая стратегия лечения аллергического ринита / И.В. Василевский, Е. Скельян // ARS medica. — 2011. — №3. — С.159—172.
8. Геппе Н.А. Роль кромонов в лечении бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей / Н.А. Геппе, И.В. Озерская // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2009. — №1. — С.11—14.
9. Гуртова М.Н. Алергический ринит и бронхиальная астма: частота встречаемости, причины возникновения, клиника и лечение / М.Н. Гуртова, Н.Н. Гребнева, Н.Я. Прокопьев // Молодой ученый. — 2014. — №2. — С.318—326.
10. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МІЛУКАНТ (MILUKANT): наказ МОЗ України №182 від 30.03.2015 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
11. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса. — 4—е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР—Медиа, 2008. — 1056 с.
12. Намазова—Баранова Л.С. Аллергия у детей — от теории к практике / Л.С. Намазова—Баранова. — Москва, 2010. — С. 6—9.
13. Ненашева Н.М. Настоящее и будущее антагонистов лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы и аллергических заболеваний / Н.М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. — 2012. — №4. — С.22—46.
14. Овчаренко С.И. Алергический ринит и бронхиальная астма: оценка эффективности Лордестина [Электронный ресурс] / С.И. Овчаренко, В.А. Опаленова // Фарматека. — 2012. — №15. — Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/8594>.
15. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія»: наказ МОЗ України №18 від 13.12.2005 р. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
16. Романюк Л.И. Алергический ринит как коморбидное состояние бронхиальной астмы / Л.И. Романюк // Астма та алергія. — 2013. — №2. — С.62—65.
17. Уманец Т.Р. Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплаенса и эффективности лечения / Т.Р. Уманец // Астма та алергія. — 2015. — №1. — С.61—64.
18. Уніфікований протокол надання первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дітям з бронхіальною астмою: наказ МОЗ України №868 від 08.10.2013 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
19. Abdallah A.M. Low dose inhaled steroid compared to leukotriene antagonist in children with mild persistent asthma / A.M. Abdallah // EAACI 2014, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, Copenhagen, Denmark, Jun 7—11, 2014. — Abstr 748.
20. Advances in Therapy with Antileukotriene Drugs / R. Graziano, C.D. Ilio, P. Conti [et al.] // Annals of Clinical and Laboratory Science. — 2004. — Vol.34. — P.379—387.
21. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA?LEN and AllerGen / Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. [et al.] // Allergy. — 2008. — Vol.63 (Suppl. 86). — P.8—160.
22. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision / J.L. Brozek, J. Bousquet, C.E. Baena-Cagnani [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol.126. — P.466—476.
23. Boulet L.-Ph. Asthma-related comorbidities / L.-Ph. Boulet, M. Boulay // Expert Rev. Respir. Med. — 2011. — Vol.5(3). — P. 377—393.
24. Burgess S. Adherence with preventive medication in childhood asthma / S. Burgess, P. Sly, S. Devadason // Pulmonary Medicine. — 2011, Article ID 973849. — 6 p.
25. Canonica G.W. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: Implications for current treatment strategies / G.W. Canonica, E. Compalati // Clin. Exper. Immunol. — 2009. — Vol.158. — P.260—271.
26. Chawes Bo L. K. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis / Bo L. K. Chawes // Dan. Med. Bull. — 2011. — Vol.58 (5). — B4278.
27. Ciolkowska, J. Evaluation of step-down therapy from an inhaled steroid to montelukast in childhood asthma / J. Ciolkowska, H. Mazurek, B. Stasiowska // Allergol. Immunopathol. — 2014. — №42(4). — P.342—347.
28. Clinical, Physiological and Anti-Inflammatory Effect of Montelukast in Patients with Cough Variant Asthma [Text] / M. Takemura, A. Niimi, H. Matsumoto [et al.] // Respiration. — 2012. — №83(4). — P. 308—315.
29. Current and Future Directions in Pediatric Allergic Rhinitis / D. Gentile, A. Bartholow, E. Valovirta [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. In Practice. — 2011. — Vol.1(3). — P.214—226.
30. Dawood O.T. Medication compliance among children [Electronic resource] / O.T. Dawood, M. Izham Mlbrahim, S. Palaani // World J. Pediatr. — 2010. — Vol.6(3). — URL: <http://www.wjpc.com>.
31. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 — data from the BAMSE birth cohort / N. Ballardini, I. Kull, T. Lind [et al.] // Allergy. — 2012. — №67. — P.537—544.
32. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma / L. Tenero, M. Piazza, M. Sandri [et al.] // Allergy and Asthma Proceedings. — 2016. — Vol.37, №5 (September-October). — P. 77—83.
33. Effects of montelukast on CD4+CD25+ regulatory T cell expression in children with acute bronchial asthma / C. Yongxin, L. Zengqing, T. Yuan-

- ping [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2017. — №10(2). — P.3329—3336.
34. Fokkens W. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EP3 OS 2007) / W. Fokkens, V. Lund, J. Mullol // *International Rhinology*. — 2007. — Suppl. 20.
 35. Gillissen A. Patients adherence in asthma / A. Gillissen // *J. of Physiology and Pharmacology*. — 2007. — Vol.58, Suppl.5. — P.205—222.
 36. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Updated 2015. [Electronic resource]. — URL: <http://www.ginasthma.org>.
 37. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2014. [Electronic resource] — URL: <http://www.ginasthma.org>.
 38. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2015. [Electronic resource]. — URL: <http://www.ginasthma.org>.
 39. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2016. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.ginasthma.org>.
 40. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2017. — Электронный режим доступу: <http://www.ginasthma.org>
 41. Hansen T.E. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985—2008 / T.E. Hansen, B. Evjenth, J. Holt // *Foundation Acta Paediatrica*. — 2013. — Vol.102. — P.47—52.
 42. Holgate S.T. Mechanisms of asthma and implications for its prevention and treatment: a personal journey / S.T. Holgate // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2013. — Posted online 2013.
 43. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K.H. Carlsen [et al.] // *Allergy*. — 2012. — Vol.67, №8. — P.976—997.
 44. Katie M. Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about self—management / K.M. Buston, S.F. Wood // *Family Practice*. — 2000. — Vol.17, №2.
 45. Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology / B.G. Katzung, S.B. Masters, A.J. Trevor. — 11-th edition. — McGraw-Hill Medical, 2009. — 1200 p.
 46. Lagos J.A. Montelukast in the management of allergic rhinitis / J.A. Lagos, G.D. Marshall // *Ther Clin Risk Manag.* — 2007. — Vol.3. — P.327—332.
 47. Mastalerz L. Антилейкотриеновые препараты в лечении бронхиальной астмы / L. Mastalerz, J. Kumik // *Ліки України*. — 2012. — №3—4 (1). — С.21—24.
 48. Montelukast and bronchial inflammation in asthma: A randomised, double-blind placebo-controlled trial / C.F. Ramsay [et al.] // *Respiratory Medicine*. — 2009. — Vol.103. — P. 995—1003.
 49. Montelukast decreases plasma endothelin-1 and serum eosinophil cationic protein levels in paediatric atopic asthma / F. Kopriva [et al.] // *Clin. Drug. Invest.* — 2006. — №26(6).
 50. Nayak A. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence—based review / A. Nayak, R.B. Langdon // *Drugs*. — 2007. — Vol.67. — P.887—901.
 51. Obimbo E. M. Allergic rhinitis and asthma — evidence for an association / E.M. Obimbo, M.E. Levin // *Curr. Allergy, Clin. Immunol.* — 2013. — Vol.26, №1.
 52. Phan H. Treatment of allergic rhinitis in infants and children: efficacy and safety of second-generation antihistamines and the leukotriene receptor antagonist montelukast / H. Phan, M.L. Moeller, M.C. Nahata // *Drugs*. — 2009. — Vol.69. — P.2541—2576.
 53. Turner P.J. Allergic rhinitis in children / P.J. Turner, A.S. Kemp // *J. of Paediatrics and Child Health*. — 2012. — Vol.48. — P.302—310.
 54. Valovirta E. Managing co-morbid asthma with allergic rhinitis: targeting the one—airway with leukotriene receptor antagonist / E. Valovirta // *WAO Journal*. — 2012. — Vol.5. — P.210—211.
 55. Wahn U. Обзор современных данных о результате применения монтелукаста при монотерапии легкой астмы у детей / U. Wahn // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. — 2010. — Спецвип. №3. — С. 78—82.
 56. Wenzel S.E. Antileukotriene Therapy in Asthma / S.E. Wenzel // *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. — 7th ed. — 2008. — Mosby, An Imprint of Elsevier. — P.1619—1629.
 57. World Allergy Organization (WAO). White Book on Allergy: Update 2013 / R. Pawankar, G.W. Canonica, S.T. Holgate [et al.]. — 239 p.

Сведения об авторах:

Охотникова Елена Николаевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-21-97

Глогущ Ирина Ивановна — аспирант каф. педиатрии №1 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 15.04.2017