

УДК 616.348-002-056.3-039.75-053.3

Г.А. Гайдучик

Оптимізація лікування алергічного ентероколіту у дітей раннього віку

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):49-53; doi 10.15574/SP.2018.93.49

Мета: вивчити ефективність застосування антагоніста лейкотрієнових рецепторів у дітей раннього віку з алергічним ентероколітом (АЕК).**Матеріали і методи.** Обстежено 46 дітей раннього віку з АЕК. Основну групу склали 20 дітей, які у складі комплексної терапії отримували антагоніст лейкотрієнових рецепторів (Мілукант) протягом 3-х місяців у дозі 4 мг (1 таблетка для розсмоктування 1 раз увечері), групу порівняння — 26 дітей, які отримували стандартну терапію. Використовували загальноклінічні, імунологічні, алергологічні та статистичні методи дослідження.**Результати.** Призначення антагоніста лейкотрієнових рецепторів у складі комплексної терапії дітям раннього віку з АЕК призвело до достовірного зменшення частоти та важкості гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних проявів. У дітей основної групи відмічено достовірне зниження концентрації еозинофільного катіонного білка та IL-5 у сироватці крові у динаміці лікування порівняно з дітьми групи порівняння.**Висновки.** Клінічна ефективність антагоніста лейкотрієнових рецепторів, відсутність побічних ефектів та алергічних реакцій обґрунтовують доцільність його включення у комплексну терапію АЕК у дітей раннього віку.**Ключові слова:** діти, алергічний ентероколіт, антагоніст рецепторів лейкотрієнів, монтелукаст, Мілукант.

Optimization of the treatment of allergic enterocolitis in young children

Г.А. Haydychuk

SI «Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Objective: to study the efficacy of leukotriene receptor antagonist (LTRA) usage in young children with allergic enterocolitis (AEC).**Materials and methods.** In total 46 young children with AEC were examined. The main group consisted of 20 children who were administered LTRA Milukante for 3 months at a dose of 4 mg (one lozenge once in the evening) as part of comprehensive therapy, and a comparison group included 26 children receiving standard therapy. General clinical, immunological, allergic and statistical methods of investigation were used.**Results.** The administration of LTRA in the comprehensive treatment of young children with AEC led to a significant decrease in the frequency and severity of gastrointestinal, skin and respiratory manifestations. There was a statistically reliable decrease in the eosinophilic cationic protein and IL-5 in serum of the main group during the follow-up treatment as compared to the children of comparison group.**Conclusions.** The clinical efficiency of the leukotriene receptor antagonist, lack of side effects and allergic reactions, demonstrate feasibility of its inclusion in comprehensive therapy of AEC in young children.**Key words:** children, allergic enterocolitis, leukotriene receptor antagonist, montelukast, Milukante.

Оптимизация лечения аллергического энтероколита у детей раннего возраста

Г.А. Гайдучик

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель: изучить эффективность применения антагониста лейкотриеновых рецепторов у детей раннего возраста с аллергическим энтероколитом (АЭК).**Материалы и методы.** Обследовано 46 детей раннего возраста с АЭК. Основную группу составили 20 детей, которые в составе комплексной терапии получали антагонист лейкотриеновых рецепторов (Милукант) в течение 3-х месяцев в дозе 4 мг (1 таблетка для рассасывания 1 раз вечером), группу сравнения — 26 детей, получавших стандартную терапию. Применяли общеклинические, иммунологические, алергологические и статистические методы исследования.**Результаты.** Назначение антагониста лейкотриеновых рецепторов в составе комплексной терапии детям раннего возраста с АЭК привело к достоверному уменьшению частоты и тяжести гастроинтестинальных, кожных и респираторных проявлений. У детей основной группы отмечено достоверное снижение концентрации эозинофильного катионного белка и IL-5 в сыворотке крови в динамике лечения по сравнению с показателями детей группы сравнения.**Выводы.** Клиническая эффективность антагониста лейкотриеновых рецепторов, отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций обосновывают целесообразность его включения в комплексную терапию детей раннего возраста с АЭК.**Ключевые слова:** дети, аллергический энтероколит, антагонист рецепторов лейкотриенов, монтелукаст, Милукант.

Вступ

У 6–8% дітей раннього та дошкільного віку зустрічається харчова алергія (ХА), яка у 48–67% проявляється ізольованим ураженням шлунково-кишкового тракту (ШКТ) або в поєднанні зі шкірним синдромом [1–3,5,8]. Клінічні прояви алергічного ентероколіту (АЕК) неспецифічні, що часто призводить до постановки альтернативних діагнозів та призначення неадекватної терапії [4,5,7,9,13]. Сьогодні немає розроблених чітких клінічних рекомендацій щодо діагностики та

лікування АЕК у дітей, не визначені патогенетичні механізми алергічних реакцій з боку ШКТ, не окреслені підходи до терапії.

Етіотропна терапія включає усунення з раціону харчування причинних та перекресно-реагуючих (зі схожими алергенними детермінантами) харчових продуктів. Патогенетична терапія дозволяє вплинути на механізм розвитку АЕК та усунути його клінічні прояви. У літературі є дані про позитивний ефект від застосування пероральних глюкокортикостероїдів (преднізолон 1–2 мг/кг на добу),

які пригнічують фактори росту еозинофілів: IL-3, IL-5, гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактору (GM-CSF), імуномодуляторів (азатиоприну або 6-меркаптопурину) при важких і гормонозалежних формах захворювання [3,6,7,11,16]. Пропонується застосування антигістамінних препаратів 2 генерації, зокрема кетотифену, який за рахунок блокади кальцієвих каналів стабілізує опасисті клітини та попереджає виділення з них медіаторів запалення. Рекомендований 12-місячний курс є безпечною та ефективною альтернативою призначенню системних ГКС. Перспективним у якості індукційної та підтримуючої терапії вважають призначення стабілізатора мембран опасистих клітин кромоглікату натрію.

Новітні підходи до лікування АЕК полягають у застосуванні моноклональних антитіл проти конкретних медіаторів запалення — IgG1k (омалізумаб) та IL-5 (меполізумаб) [13,18]. Як неспецифічна допоміжна терапія, індивідуалізовано за показаннями, у складі комплексної терапії можуть застосовуватись ентеросорбенти, ферментні препарати, гепатопротектори, пре- та пробіотики.

Деякі дослідники пов'язують неефективність загальноприйнятої терапії неможливістю її впливу на ліпідні медіатори алергії — цистеїнілові лейкотрієни (цис-ЛТ), реалізація біологічних ефектів яких відбувається через взаємодію зі специфічними рецепторами — цис-ЛТ1 та цис-ЛТ2 [10,14,17].

Сьогодні найбільш вивченим у педіатрії антилейкотрієновим препаратом є монтелукаст, який продемонстрував найкращий профіль ефективності/безпечності.

Монтелукаст пригнічує цис-ЛТ-індуковану лейкоцитарну адгезію та експресію адгезивних молекул, зменшує термін життя еозинофілів та пригнічує синтез ними прозапальних цитокінів, опосередковано впливає на експресію IL-5 та протидіє розвитку субепітеліального фіброзу та гіперплазії гладких м'язів бронхів та ШКТ (Т.В. Куличенко, 2006; В.Г. Безшейко, 2013).

Клінічна ефективність монтелукасту доведена результатами багатьох клінічних досліджень не лише при бронхіальній астмі (БА) та АР [12,15], але й при терапії АД та рецидивної кропив'янки. У дітей з еозинофільним гастроентеритом терапія монтелукастом успішно підтримувала клінічну ремісію (Gonsalves, 2007; Friesen та співавт., 2004) та сприяла зменшенню еозинофілії.

На попередніх етапах нами було встановлено достовірне збільшення концентрацій цис-ЛТ (С4, D4, E4) у сироватці крові дітей з АЕК, обстежених у період маніфестації захворювання, порівняно з групою контролю, що вказує на перспективність застосування і вивчення ефективності інгібіторів цистеїнілових рецепторів лейкотрієнів у лікуванні дітей з АЕК.

Розглядаючи ХА як старт сенсibilізації та першу сходинку розвитку «алергічного маршу» та враховуючи спільні патогенетичні механізми реалізації алергії, важливим напрямком є вивчення ефективності антагоніста рецепторів лейкотрієнів у терапії АЕК. Призначення монтелукасту дітям з АЕК, як раннє втручання, можливо, попередить трансформацію респіраторних проявів алергії у майбутньому.

У відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України» проводиться вивчення патогенезу алергічних реакцій у дітей з ураженням ШКТ.

Meta дослідження: вивчити ефективність застосування антагоніста лейкотрієнових рецепторів (Мілукасту) у дітей раннього віку з АЕК.

Матеріал і методи дослідження

Вивчення ефективності застосування антагоніста лейкотрієнових рецепторів монтелукасту проведено у формі відкритого порівняльного дослідження з включенням 46 пацієнтів віком від 2 до 4 років з АЕК (середній вік обстежених дітей $(30,9 \pm 2,7)$ міс.), які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України». Методом простої рандомізації діти були поділені на дві групи. Основну групу склали 20 дітей, які у складі комплексної терапії отримували антагоніст лейкотрієнових рецепторів монтелукаст (Мілукаст) протягом трьох місяців у дозі 4 мг (1 таблетка для розсмоктування 1 раз ввечері); групу порівняння — 26 дітей, які отримували стандартну терапію. Усі пацієнти основної групи отримали повний курс лікування.

Критеріями включення до клінічного дослідження були наявність гастроінтестинальних та шкірних проявів ХА.

Діагноз АЕК та АД встановлювали на підставі даних алергологічного анамнезу, що підтверджує роль харчових алергенів у розвитку клінічних симптомів захворювання (болі

у животі, блювота, здуття живота, діарея, запори), алергічних проявів з боку шкіри, наявності сенсibiliзації до харчових алергенів, підвищення рівня еозинофільного катіонного білка у сироватці крові, еозинофілії крові, позитивного клінічного ефекту від елімінації «причинного» алергену та відтворюваності симптомів після оральної провокації.

Клінічна ефективність застосування монтелукасту оцінювалася за інтенсивністю клінічних проявів з боку ШКТ і шкіри та динамікою активності алергічного запалення за показниками рівнів еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) та прозапальних цитокінів (IL-5, ФНП- α) у динаміці на початку та через три місяці прийому монтелукасту.

Пацієнти обох груп були порівнянними за статтю, віком і важкістю захворювання та отримували базисну терапію, яка включала: елімінаційну дієту, антигістамінні (левоцетиризин), ферментні препарати (панкреатин), кетотифен, інгаляційні (флутиказону пропіонат) та топічні ГКС (бетаметазон) за показаннями.

Середній вік пацієнтів на момент проведення дослідження склав $2,3 \pm 0,6$ року.

Комплексне обстеження хворих включало:

- загальноклінічне обстеження з оцінкою алергологічного (сімейного та індивідуального) анамнезу, визначення наявності зв'язку між вживанням продукту харчування та виникненням гастроінтестинальних та шкірних симптомів анкетним методом;

- визначення рівнів загального IgE та алергенспецифічних IgE до харчових, побуто-

вих, пилоквих, грибкових алергенів методом імуноферментного аналізу (ІФА);

- визначення концентрації ЕКБ у сироватці крові методом ІФА;

- визначення концентрації IL-5 та ФНП- α у сироватці крові методом ІФА за допомогою наборів фірми Diacalone (Франція).

Результати одержаних даних обробляли статистично. Достовірність різниці досліджуваних показників оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента та методом кутового перетворення Фішера. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Обтяжений сімейний алергологічний анамнез відмічений у 2/3 дітей з АЕК, у 20 (43,5%) — по материнській лінії, у 9 (19,6%) — по лінії батька, у 3 (6,5%) — обоє батьків мали алергічні захворювання.

У 18 (39,1%) обстежених діагностований АД, який характеризувався хронічним рецидивним перебігом, з переважанням еритематозно-сквамозних середньоважких форм (сухість, лущення, еритема, екскоріації); середній показник індексу SCORAD склав $(30 \pm 2,3)$ бала. 7 (15,2%) дітей мали респіраторні прояви: алергічний риніт (8,7%) та астму (6,5%).

Таблиця 1

Частота та важкість клінічних проявів алергічного ентероколіту у дітей у динаміці лікування, абс. (%)

Клінічні прояви	Основна група (n=20)		Група порівняння (n=26)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Больовий абдомінальний синдром	12 (60,0)	4 (20,0)*	15 (57,7)	6 (23,1)*
Диспептичний	15 (75,0)	5 (16,7)*	17 (68,0)	10 (40,0)*^
— зригування	3 (15,0)	0	4 (15,4)	0
— метеоризм	10 (50,0)	1 (5,0)*	8 (30,8)	6 (23,1) ^
— порушення апетиту	11 (55,0)	4 (20,0)*	11(42,3)	3 (11,5) *
Дискінетичний	19 (95,0)	8 (40,0)*	20 (76,9)	7 (26,9)*
— діарея з домішками	18 (90,0)	2 (10,0)*	16 (61,5)	4 (15,3)*
а) слизу	18 (90,0)	3 (15,0) *	16 (61,5)	6 (23,1) *
б) крові	6 (30,0)	0	7 (26,9)	2 (7,7)
— нестійкі випорожнення	3 (15,0)	2 (10,0)	4 (16,0)	1 (3,8)
Шкірний	9 (45,0)	2 (10,0)*	9 (34,6)	5 (19,2)*
— середній бал за шкалою SCORAD	$30 \pm 2,3$	$11 \pm 1,2^*$	$32 \pm 2,3$	$24 \pm 2,1^*^$
Респіраторний	4 (20,0)	1 (5,0) *	3 (11,5)	2 (7,7)
— алергічний риніт	2 (10,0)	1 (5,0)	2 (7,7)	2 (7,7)
— астма	2 (6,6)	1 (5,0)	1 (4,0)	1 (3,8)

Примітка: * — різниця достовірна в динаміці лікування ($p < 0,05$); ^ — різниця достовірна в основній групі та групі порівняння ($p < 0,05$).

Клінічна симптоматика гастроінтестинальних порушень у дітей з АЕК дуже варіабельна — відмова від їжі, больовий абдомінальний синдром, зригування, діарея з великою кількістю склоподібного слизу, домішками крові, які прогресували на тлі терапії.

На початку лікування больовий абдомінальний синдром відмічався з однаковою частотою у 60,0% дітей обох груп спостереження. Диспептичні прояви у вигляді зригування, метеоризму, порушення апетиту зареєстровані у 75,0% пацієнтів основної групи та у 68,0% дітей групи порівняння. Дискінетичні порушення виявлено у 63,3% пацієнтів основної групи, частіше відмічалась діарея з домішками слизу і крові — у 90,0%, нестійкі випороження були у 15,0% хворих. Реєстрація диспептичного та дискінетичного синдромів у пацієнтів групи порівняння становила 68,0% та 76,9% відповідно.

Оцінка частоти виникнення та інтенсивності клінічних проявів АЕК після проведеного тримісячного курсу лікування виявила позитивний ефект терапії у пацієнтів обох груп спостереження у вигляді зменшення частоти розладів з боку шлунково-кишкового та респіраторного тракту, поліпшення стану шкіри (табл. 1).

Однак у пацієнтів основної групи спостерігалось достовірно швидше зменшення частоти дискінетичного та важкості шкірного і респіраторного синдромів, ніж у дітей групи порівняння.

Середній бал за шкалою SCORAD пацієнтів із дермо-інтестинальним синдромом на початку лікування становив $(30 \pm 2,3)$ бала, а після лікування відмічене достовірне його зниження у дітей основної групи до $(12 \pm 1,2)$ бала, на відміну від дітей групи порівняння, у яких середній бал після проведеного лікування був $(22 \pm 2,1)$ бала.

Батьками відмічена швидка регресія свербіж — вже на третю добу прийому монтелукасту.

Обстеження дітей у динаміці показало, що призначення пацієнтам основної групи монтелукасту достовірно зменшує частоту

та важкість гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних проявів у пацієнтів з АЕК, що підвищує ефективність лікувальних заходів.

За результатами алергологічного обстеження у всіх дітей виявлена сенсibilізація до ХА: у 18 (39,1%) до білків коров'ячого молока, у 12 (26,1%) до яєчного білка, у 11 (23,9%) до пшеничного борошна, у 8 (17,4%) високий рівень сенсibilізації до рисового та гречаного борошна. До двох та більше ХА мали сенсibilізацію 27 (58,7%) обстежених. У дітей з не-IgE-опосередкованою алергією алергія до білків коров'ячого молока була підтверджена позитивною оральною провокаційною пробою або діагностичними патч-тестами. За результатами шкірних прік-тестів у 12 (26,1%) дітей діагностовано сенсibilізацію до кліщів домашнього пилу, а у 19 (41,3%) виявлена сенсibilізація до алергенів берези, полину та амброзії, що, ймовірно, свідчить про маніфестацію «атопічного маршу». Привертає увагу факт наявності полівалентної сенсibilізації (до понад двох алергенів) у дітей грудного віку, що потребує індивідуалізованого підходу до складання елімінаційних дієт та профілактики розвитку «атопічного маршу».

Рівень загального IgE сироватки більше 2–3 норм виявлено лише у 11 обстежених, середній показник $(54,3 \pm 3,8)$ IU/ml при референтних значеннях (<45 IU/ml). Відносна еозинофілія крові відмічалась у 6 (30,0%) дітей, середній показник склав $(9,2 \pm 1,7)\%$.

З метою контролю активності алергічного запалення пацієнтам проведено визначення рівня ЕКБ, ФНП- α та IL-5 у сироватці крові в динаміці лікування. Достовірно зменшення показників активності алергічного запалення через три місяці терапії відбулося у дітей обох груп спостереження, однак у пацієнтів основної групи, які отримували у складі комплексної терапії монтелукаст (Мілукаст), відмічено достовірне зниження концентрації ЕКБ та IL-5 у сироватці крові порівняно з показниками дітей групи порівняння (табл. 2).

Таблиця 2

Показники активності алергічного запалення у дітей із алергічним ентероколітом у динаміці лікування (M \pm m)

Показник	Основна група (n=20)		Група порівняння (n=26)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
IL-5, нг/мл	4,8 \pm 0,34	1,8 \pm 0,24* [^]	5,1 \pm 0,82	3,6 \pm 0,14* [^]
ФНП- α , нг/мл	24,6 \pm 4,4	14,8 \pm 3,3*	25,7 \pm 4,2	19,7 \pm 3,2*
ЕКБ, нг/мл	72,4 \pm 3,4	32,8 \pm 4,3* [^]	73,5 \pm 3,2	56,8 \pm 4,2* [^]

Примітка: * — різниця достовірна в динаміці лікування ($p < 0,05$); [^] — різниця достовірна в основній групі та групі порівняння ($p < 0,05$).

Індивідуальна переносимість препарату була хорошою у всіх 20 дітей основної групи. У процесі виконання дослідження не було відмічено алергічних або інших негативних реакцій на прийом Мілуканту, у тому числі не було виявлено алергічних реакцій або посилення клінічної симптоматики захворювання у дітей з АЕК, що свідчить про безпеку застосування монтелукасту у цієї категорії пацієнтів.

Висновки

1. Призначення антагоніста лейкотрієнових рецепторів монтелукасту дітям раннього віку

з АЕК призводить до зменшення частоти та важкості гастроінтестинальних, шкірних та респіраторних симптомів, що підвищує ефективність їх лікування.

2. Прийом монтелукасту (Мілуканту) у дозі 4 мг у дітей віком від 2 до 4 років (1 таблетка для розсмоктування 1 раз ввечері) протягом трьох місяців є ефективним при застосуванні у складі комплексної терапії АЕК, а зручність прийому, хороші органолептичні властивості препарату та відсутність побічних ефектів дозволяють досягти прихильності батьків до лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда (2005). Под ред. Ревякиной ВА, Нетребенко ОН. Москва: 237.
2. Беш ЛВ, Недельська СМ. (2016). Вибрані питання дитячої алергології. Львів: Каменярь: 116.
3. Зайков СВ, Гришило ПВ, Варицкая АА. (2016). Аллергический ринит и эозинофильный эзофагит как возможные коморбидные заболевания. Здоров'я України: 43–45.
4. Мачарадзе ДШ. (2013). Клинические особенности пищевой аллергии у детей. Педиатрия. 92; 3: 110–116.
5. Охотнікова ОМ. (2015). Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей — актуальна проблема сучасності. Здоровье ребенка. 1(60): 29–35.
6. Уманець ТР, Шадрін ОГ та ін. (2015). Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока. Современная педиатрия. 3(67): 20–28.
7. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА та ін. (2015). Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку. Перинатология и педиатрия. 3 (63): 84–88.
8. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. (2017). Щодо застосування антигістамінних засобів у дітей раннього віку з алергією до білків коров'ячого молока. Здоров'я України: 30–31.
9. Шадрін ОГ, Няньковський СЛ, Добрянський ДО та ін. (2014). Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з алергією до білка коров'ячого молока: метод. реком. Київ: 28.
10. Buck ML. (2015). Montelukast: a review of recent studies in pediatric asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Pharm*: 4–21.
11. El-Ghoneimy DH, El-Sayed ZA. (2014). Leukotrienes and leukotriene modifiers in pediatric allergic diseases. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol*. 12 (1): 3–12.
12. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2015. <http://www.ginasthma.org>.
13. Meyer R, Flemming C, Michaelis L et al. (2012). Manifestations of gastrointestinal food allergies presenting to a single tertiary pediatric gastroenterology unit. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* (in press).
14. Nowak-Wegrzyn A. (2015, May-Jun). Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 36(3): 72–84.
15. Papadopoulos NG et al. (2012). International consensus on (ICON) pediatric asthma Allergy. 67; 8: 976–997.
16. Rothenberg ME. (2014). Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 113: 11.
17. Scaparrotta A, Di Pillo S, Attanasi M. (2012). Montelukast versus inhaled corticosteroids in the management of pediatric mild persistent asthma. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 7 (13): 1–9.
18. Sicherer SH. (2013). Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood Pediatrics. 111; 6: 1609–1616.

Сведения об авторах:

Гайдучик Галина Андреевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.(044)484-18-71.

Статья поступила в редакцию 18.03.2018 г., принята к печати 13.09.2018 г.