

УДК 616.2  
ББК 54.1

## МЕСТО АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

*С. Э. Мицкевич*

*ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
Челябинск, Россия*

Бронхиальная астма — наиболее распространённое заболевание нижних дыхательных путей у детей. Терапевтический успех зависит от учёта фенотипических особенностей с лежащими в их основе механизмами воспаления. Назначение антилейкотриеновых препаратов, обладающих селективным действием, в виде монотерапии и в комбинации с ингаляционными кортикостероидами снижает количество обострений и улучшает контролируемость астмы.

**Ключевые слова:** *бронхиальная астма, контролируемость, фенотип, эндотип, базисная терапия, триггеры, лейкотриены, антилейкотриеновые препараты.*

Бронхиальная астма (БА) — наиболее распространённое заболевание нижних дыхательных путей у детей. Часто астма начинается в раннем возрасте и характеризуется различными вариантами течения (фенотипами), прогрессируя со временем или переходя в стадию ремиссии. Благодаря улучшению диагностики и современным достижениям терапии среди детей, больных БА, около 70 % составляют пациенты с лёгкими и среднетяжелыми вариантами заболевания. Именно с такими формами БА сталкиваются ежедневно в своей практике детские аллергологи и пульмонологи, перед которыми встают задачи выбора начальной терапии или усовершенствования схемы лечения, оказавшейся недостаточно эффективной.

В настоящее время предлагается выделение понятий «клинический фенотип», «молекулярный фенотип» и «эндотип» БА, характеризующих группы пациентов с позиций соотношения между отдельными генетическими характеристиками и окружающей средой, механизмами развития заболевания, возможностями достижения терапевтического эффекта [8; 9].

Согласно современным представлениям, БА у детей — это аллергическое воспаление в дыхательных путях, сопровождающееся бронхиальной гиперреактивностью к различным стимулам. Повторные эпизоды респираторных заболеваний, которые сопровождаются бронхиальной обструкцией, как правило, формируют или усугубляют бронхиальную гиперреактивность. Лейкотриены (ЛТ) участвуют в воспалении дыхательных путей и вносят вклад в патофизиологию астмы и ринита. Увеличение продукции лейкотриенов наблю-

дается в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с тяжёлой астмой и во время обострений, индуцированных аллергической провокацией, а также в назальном лаваже при аллергическом рините, гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте, воздействии табачного дыма, при физических нагрузках, у пациентов с повышенным индексом массы тела (ИМТ) [1; 2].

Провоспалительный эффект ЛТ отличается от действия многих медиаторов анафилаксии степенью выраженности и продолжительностью патофизиологических реакций. Бронхоспазм, обусловленный ЛТ, в отличие от вызванного гистамином, развивается более медленно, но является более продолжительным. ЛТ усиливают проницаемость сосудов в 1 000 раз эффективнее гистамина, а повышение проницаемости венул объясняется образованием щелей за счёт сокращения эндотелия. Выраженные сосудистые нарушения в зоне воспаления объясняются миграцией клеток в зону воспаления, хемотаксисом лейкоцитов, адгезией нейтрофилов к эндотелию, освобождением протеаз и образованием супероксида нейтрофилами, что способствует повышению проницаемости капилляров [5; 6].

**Материалы исследования.** Известны следующие рецепторы лейкотриенов: рецептор ЛТ1 к ЛТ C/D/E4 опосредует бронхо-констрикторный эффект ЛТ; рецептор ЛТ2 к ЛТ C/D/E4 играет важную роль в контроле сосудистой проницаемости; рецептор ЛТ B2,4 опосредует хемотаксический эффект ЛТ [6].

Официально зарегистрированными показаниями для назначения антилейкотриеновых препа-

ратов являются монотерапия при ранней медикаментозной интервенции у больных БА с лёгким течением; «терапия усиления» дополнительно к ИГКС в средних или высоких дозах; «спарринг-терапия» в период снижения дозы ИГКС; профилактика постнагрузочного бронхоспазма; лечение аспириновой астмы [3–5].

Основная ниша для применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в педиатрической практике — это лечение аллергического ринита и персистирующей БА, начиная со 2-й ступени по GINA [1; 2; 6]. Проведённые исследования доказывают возможность и эффективность назначения монтелукаста натрия (сингуляра) у детей с так называемой вирус-индуцированной БА в возрасте до 5 лет для профилактики обострений и улучшения контролируемости заболевания, а также в группе детей от 6 до 14 лет для профилактики обострений астмы физического усилия. Целью двойного слепого многоцентрового исследования PREVIA [7; 9] было изучить значение монтелукаста для профилактики обострений БА, индуцированных вирусной инфекцией, у детей в возрасте от 2 до 5 лет с эпизодическими симптомами БА. Пациенты получали монтелукаст в возрастной дозировке в течение 12 месяцев. Средняя частота обострений БА в группе монтелукаста снизилась на 31,9 %; количество случаев респираторных инфекций снизилось на 29 % относительно результата в группе плацебо. По сравнению с плацебо, приём монтелукаста снижал общую частоту применения кортикостероидов на 39,8 %. Эффективность лечения монтелукастом была стабильной в течение всего года.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Исследование монтелукаста (Montelukast Study of Asthma in Children) — MOSAIC (2005) у детей 6–14 лет с лёгкой персистирующей астмой (ступень 2 по рекомендациям GINA) показало, что монтелукаст был сопоставим с флутиказоном 200 мкг в увеличении процента дней без использования препаратов по экстренным показаниям и в скорости повышения ОФВ1; оба препарата — монтелукаст и флутиказон — в целом хорошо переносились.

При изучении клинико-функциональной эффективности монтелукаста натрия в качестве монотерапии, а также в комбинации с ИГКС для лечения БА у детей первых 5 лет жизни показано, что применение монтелукаста натрия (сингуляр) в базисной терапии БА улучшает течение заболевания, уменьшает кратность и длительность приступов бронхиальной обструкции.

Использование монтелукаста в течение трёх месяцев в качестве монотерапии в группе детей с лёгким персистирующим течением БА (37 детей) приводило к профилактике возникновения и снижению числа эпизодов бронхиальной обструкции при острых респираторных инфекциях и при физической нагрузке с нормализацией функции дыхания по данным бронхофонографии. Для сравнения использовалась группа детей (86 человек) с аналогичной степенью тяжести БА, получавшая кромоны [7].

Применение монтелукаста натрия (сингуляр) в комбинации с ИГКС у детей со среднетяжелым течением БА (группа из 42 детей) по сравнению с детьми, получавшими монотерапию ИГКС (73 ребёнка), позволяло существенно улучшить контроль за течением заболевания, удлинить период ремиссии [7].

С целью установления терапевтических возможностей антилейкотриеновых препаратов при различных фенотипах БА у детей был произведён анализ применения сингуляра в клинической практике (по данным аллергоотделения для детей МБУЗ ГКБ № 1 г. Челябинска). За 1 месяц 2013 г. из отделения было выписано 68 больных с диагнозом бронхиальной астмы (в возрасте 1–3 года — 11 детей, 3–7 лет — 23 ребёнка, старше 7 лет — 34 ребёнка). Тяжёлая БА исключалась из анализа, т. к. основными препаратами при тяжёлой БА являются ИГКС, и возможности для использования антилейкотриеновых препаратов ограничены. По степени тяжести БА больные распределялись следующим образом: лёгкая БА — 33 ребёнка (48,5 %), среднетяжелая — 12 детей (17,6 %), впервые выявленная БА — 23 ребёнка (33,9 %). Неконтролируемое течение БА отмечалось у 29 детей (64,4 %), частично контролируемое — у 16 детей (35,6 %) (степень контролируемости не оценивалась у детей с впервые выявленной БА).

Сопутствующая патология была представлена следующими диагнозами: аллергический ринит, риноконъюнктивит — у 48 детей; атопический дерматит — у 20 детей; хронические очаги ЛОР-инфекции, носительство патогенной флоры — у 17 детей; ожирение — у 1 ребёнка; субкомпенсированный гипотиреоз — у 6 детей. Связь обострений БА с ОРЗ была выявлена у 41 ребёнка, с физической нагрузкой — у 29 детей, с холодным воздухом — у 11 детей.

При выписке в качестве базисного лечения назначен сингуляр в виде монотерапии на срок от

3 до 6 месяцев у 17 детей (25 %); ИКС на 1–3 мес в сочетании с сингуляром на 3–6 мес у 10 детей (14,7 %); ИКС на 1–3 мес с переходом на сингуляр от 3 до 6 месяцев у 23 детей (33,8 %). Таким образом, у 50 детей из 68 (73,5 %) с лёгким персистирующим и среднетяжелым течением БА при решении вопроса о базисной терапии выбор врача был сделан в пользу назначения сингуляра в виде монотерапии или в комбинации с ИКС для максимально полного охвата всех патогенетических механизмов воспаления с учётом действия ведущих триггерных факторов.

При ретроспективной оценке возможности применения сингуляра для улучшения контролируемости фенотипа вирусиндуцированной БА лёгкого и среднетяжелого течения было проанализировано 17 историй болезни детей в возрасте от 2 до 12 лет, прошедших через аллергоотделение для детей МБУЗ ГКБ № 1 в мае–июне 2013 г. Лёгкое персистирующее течение БА отмечалось у 14 детей, в качестве базисной терапии им был назначен сингуляр в возрастной дозировке; среднетяжелое течение было отмечено у 3 детей, в качестве базисной терапии им была назначена комбинация ИГКС с сингуляром. Продолжительность терапии составила от 3 до 6 месяцев. В исследуемой группе у всех детей основным провокатором обострений БА была вирусная инфекция (от 4 до 7 эпизодов в год); 5 детей имели хронический тонзиллит, аденоидит; у всех детей был диагно-

стирован аллергический ринит; у 10 детей провокаторами обострений были физическая нагрузка и холодный воздух.

Через 6 месяцев после начала базисной терапии все дети были осмотрены и произведён анализ частоты и тяжести обострений БА за данный период. Было отмечено уменьшение количества (у 10 детей) или отсутствие (у 7 детей) приступов бронхиальной обструкции как на фоне ОРВИ, так и при физических нагрузках; у 9 детей сократилось количество ОРВИ, по сравнению с предыдущим полугодием. У 10 детей с сохранившимися обострениями на фоне ОРВИ приступы носили кратковременный характер и требовали назначения бронхолитических препаратов от 1 до 2 дней.

**Заключение.** Таким образом, сингуляр в виде монотерапии или в комбинации с ИГКС способен улучшать контролируемость вирусиндуцированной БА у детей с лёгким персистирующим и среднетяжелым течением БА. Антилейкотриеновые препараты эффективны для профилактики обострений БА в любом возрасте, включая обострения, спровоцированные вирусной инфекцией, обеспечивают наиболее эффективную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Хорошая переносимость и простой способ введения монтелукаста позволяют использовать его для начального контролирующего лечения лёгкой астмы у детей, а также астмы в сочетании с аллергическим ринитом.

### Список литературы

1. Астафьева, Н. Г. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни / Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзев // Лечащий врач. 2011. № 1. Спец. вып. С. 1–8.
2. Вишнева, Е. А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева // Педиатр. фармакология. 2013. Т. 10, № 4. С. 1–12.
3. Геппе, Н. А. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении лёгкой и среднетяжелой бронхиальной астмы у детей раннего возраста / Н. А. Геппе, А. Б. Малахов, Л. С. Старостина, В. С. Малышев // Эффектив. фармакотерапия. Педиатрия. 2012. С. 1–7.
4. Геппе, Н. А. Монтелукаст-антагонист лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы у детей / Н. А. Геппе, Е. В. Фролова // Доктор. Ру. Пульмонология. 2013. № 8 (86). С. 3–6.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А. С. Белевского. М. : Рос. респиратор. о-во, 2012. 107 с.
6. Елисеев, Е. В. Физиология воспалительного процесса урогенитального тракта мужчин в локальных механизмах естественной резистентности : учеб. пособие / Е. В. Елисеев, Т. Н. Воронцов, В. В. Нагаева, М. В. Трегубова / под общ. ред. В. С. Соловьёва. Тюмень : ТюмГУ, 2003. 106 с.
7. Овсянников, Д. Ю. Бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни / Д. Ю. Овсянников, Т. Б. Оболадзе, Н. И. Петрук // Аллергология и иммунология в педиатрии. Клиническая фармакология в педиатрии. Аллергологии и иммунологии. 2011. С. 1–8.
8. Bousquet, J. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for

the World Health Organization Consultation on Severe Asthma / J. Bousquet, E. Mantzouranis, A. A. Cruz // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. № 126 (5). P. 926–38.

9. Lotvall, J. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, C. A. Akdis, L. B. Bacharier // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. № 127(2). P. 355–60.

### Сведения об авторе

**Мицкевич Светлана Эдуардовна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ, Челябинск, Россия. [se\\_mic@rambler.ru](mailto:se_mic@rambler.ru)

*Bulletin of Chelyabinsk State University. 2014. № 4 (333).  
Education and Healthcare. Issue 3. P. 165–168.*

## USE OF LEUCOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS FOR ASTHMA TREATMENT IN CHILDREN

**S. E. Mitskevich**

*candidate of medical Sciences, assistant, Department of faculty Pediatrics, South Ural state medical University of Ministries of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia; [se\\_mic@rambler.ru](mailto:se_mic@rambler.ru)*

Bronchial asthma is the most widespread disease of low respiratory tract in childhood. Therapeutical effect depends upon different phenotypes features and mechanisms of inflammation. Leucotrienes antagonists, because of their selective activity, as a monotherapy or in combination with inhaled corticosteroids decrease the number of exacerbations and improve asthma control.

**Keywords:** *bronchial asthma, asthma control, phenotype, endotype, basis therapy, triggers, biomarkers, inhaled glucocorticosteroids, antileukotriene drugs.*

### References

1. Astafjeva, N. G. Difficulties of diagnosis and treatment of bronchial asthma in children's first five years of life / N. G. Astafjeva, I. V. Gamova, D. U. Kobzev // *The doctor. Special issue*, 2011. № 1. P. 1–8.
2. Vishneva, E. A. The children's asthma: key principles for achieving the control / E. A. Vishneva, L. S. Namazova-Baranova, A. A. Alexeeva // *Pediatric pharmacology*. 2013. Vol. 10, № 4. P. 1–12.
3. Geppe, N. A. Antagonists lejkotrien receptor in the treatment of mild to moderate asthma in young children / N. A. Geppe, A. B. Malahov, L. S. Starostina, V. S. Malyshev // *Effective pharmacotherapy. Pediatric*. 2012. P. 1–7.
4. Geppe, N. A. Montelukast-antagonist lejkotrien receptor in the treatment of mild to moderate asthma in young children / N. A. Geppe, E. V. Frolkova // *Doctor. Pulmanologiya*. 2013. № 8 (86). P. 3–6.
5. Global strategy for the prevention and treatment of bronchial asthma / A. C. Belevskij. Moscow : Russian respiratory society, 2012. 107 p.
6. Eliseev, E. V. Physiology of male genital tract inflammation in local natural resistance mechanisms: Stud. Manual / E. V. Eliseev, T. N. Voroncov, V. V. Nagaeva, M. V. Tregubova / Under a general ed. V. S. Soloviev. Tyumen : TSU, 2003. 106 p.
7. Ovsyannikov, D. U. Bronchial asthma in children of the first five years of life / D. U. Ovsyannikov, T. B. Oboladze, N. I. Petruk // *Allergology and Immunology in Pediatrics / Clinical Pharmacology in pediatric Allergology and Immunology*. 2011. P. 1–8.
8. Bousquet, J. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma / J. Bousquet, E. Mantzouranis, A. A. Cruz // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. № 126 (5). P. 926–38.
9. Lotvall, J. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, C. A. Akdis, L. B. Bacharier // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. № 127 (2). P. 355–60.