

Клиническая эффективность антилейкотриеновой терапии у детей с острыми бронхитами

Ю.Л. Мизерницкий¹, И.Н. Гаймоленко², А.И. Марковская², Н.Л. Потапова²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Clinical efficacy of antileukotriene therapy in children with acute bronchitis

Yu.L. Mizernitskiy¹, I.N. Gaymolenko², A.I. Markovskaya², N.L. Potapova²

¹Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Повторные эпизоды бронхообструкции у детей дошкольного возраста — один из важных факторов риска развития бронхиальной астмы.

Цель исследования. Изучение клинико-иммунологической характеристики детей с острыми бронхитами и определение клинической эффективности курсовой противовоспалительной терапии.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное когортное исследование включены пациенты 1–5 лет с острым бронхитом (основная группа, $n=109$): подгруппы с острым простым бронхитом ($n=34$) и острым обструктивным бронхитом ($n=75$). Группу сравнения составили дети II группы здоровья ($n=29$). Использованы клинико-анамнестические и лабораторные методы. Пациенты с положительным API (Asthma Predictive Index) принимали монтелукаст в дозе 4 мг перорально однократно в сутки курсом 3 мес (контрольные точки — в 1 и 3 мес), пациенты группы сравнения — симптоматическую терапию при острой респираторной инфекции. Конечная точка исследования — отсутствие бронхообструкции. Эффективность применения монтелукаста оценивалась путем расчета клинического индекса, коэффициента эффективности.

Результаты. Установлено статистически значимое преобладание интоксикационных симптомов у пациентов с простым бронхитом ($p=0,02$), признаков дыхательной недостаточности ($p<0,001$) и периферической эозинофилии — у детей с обструктивным бронхитом ($p=0,02$). У пациентов с обструктивным бронхитом в этиологии статистически значимо превалировал риновирус, у пациентов с простым бронхитом — респираторно-синцитиальный вирус ($p=0,02$). Цитокиновый профиль пациентов с обструктивным бронхитом характеризуется снижением уровней макрофагальных белков воспаления ($p=0,01$) и интерлейкина-8 ($p=0,048$). Пролонгированный курс монтелукаста у детей с положительным API статистически значимо уменьшает тяжесть течения последующих острых респираторных инфекций, снижает частоту обструкции бронхов и риск формирования бронхиальной астмы ($p<0,001$).

Заключение. Оценка результатов терапии монтелукастом продемонстрировала клиническую эффективность у пациентов с положительным индексом API.

Ключевые слова: дети, острый бронхит, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, монтелукаст.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Гаймоленко И.Н., Марковская А.И., Потапова Н.Л. Клиническая эффективность антилейкотриеновой терапии у детей с острыми бронхитами. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 47–55. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-47-55

Recurrent episodes of bronchial obstruction in preschool children are one of the important risk factors for the development of bronchial asthma.

Purpose. The study aimed at investigating the clinical and immunological characteristics of children with acute bronchitis and to determine the clinical effectiveness of course anti-inflammatory therapy.

Material and methods. The study was a single-center prospective cohort, including 1–5-year-old patients with acute bronchitis (main group, $n = 109$): a group with acute simple bronchitis ($n = 34$) and acute obstructive bronchitis ($n = 75$). Reference group: children of health group 2 ($n = 29$). Clinical and anamnestic and laboratory methods were used. Patients with a positive API (Asthma Predictive Index) were administered montelukast at a dose of 4 mg orally once a day for 3 months (control points at 1 and 3 months), reference patients received symptomatic therapy for respiratory infection. The end point of the study is the absence of bronchial obstruction. The effectiveness of the use of Montelukast was evaluated by calculating the clinical index, efficiency coefficient.

Results. A statistically significant predominance of intoxication symptoms was found in patients with acute simple bronchitis ($p = 0.02$), signs of respiratory failure ($p < 0.001$), and peripheral eosinophilia — in children with acute obstructive bronchitis ($p = 0.02$). In etiology, rhinovirus significantly prevailed in patients with bronchial obstruction, and RS virus prevailed in patients with acute simple bronchitis ($p = 0.02$). The cytokine profile of patients with acute obstructive bronchitis is characterized by a decrease in the levels of macrophage inflammatory proteins ($p = 0.01$) and IL-8 ($p = 0.048$). A prolonged course of montelukast in children with a positive API significantly reduces the severity of subsequent acute respiratory infections, reduces the frequency of bronchial obstruction and the risk of bronchial asthma ($p < 0.001$).

Conclusion. Evaluation of the results of montelukast therapy demonstrated clinical efficacy in patients with a positive API index.

Key words: children, acute bronchitis, bronchial obstructive syndrome, bronchial asthma, montelukast.

For citation: Mizernitsky Yu.L., Gaymolenko I.N., Markovskaya A.I., Potapova N.L. Clinical efficacy of antileukotriene therapy in children with acute bronchitis. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(1): 47–55 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-47-55

Острый бронхит — распространенное заболевание детского возраста, которое наиболее часто служит причиной госпитализации каждого третьего ребенка до достижения 3-летнего возраста. Имеющиеся разногласия в определении значимых диагностических и тактических шагов связаны с персистирующими симптомами бронхиальной обструкции [1, 2].

Термин «острый обструктивный бронхит» обычно обозначает вирусную инфекцию нижних дыхательных путей с обструкцией дыхательных путей. Не всегда легко провести дифференциальную диагностику между эпизодическими, вирус-индуцированными обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой у детей первых 5 лет жизни [1]. В возникновении бронхиальной астмы большую роль играет сложное взаимодействие между факторами окружающей среды и генетической предрасположенностью [3]. Активное обсуждение целесообразности проведения фармакологической противовоспалительной терапии в детстве с целью предотвращения развития бронхиальной астмы в настоящее время весьма актуально.

Известно, что в патогенезе острого бронхита играют роль местные и системные (клеточные) иммунные реакции. Изменчивость индивидуальных иммунных реакций представляет собой основу для течения болезни различной степени тяжести [4]. Воспаление бронхов приводит к нестабильности и разрушению клеточных мембран, что запускает процесс образования цистеиниловых лейкотриенов из арахидоновой кислоты (CysLT) [5–7]. Противовоспалительные эффекты, опосредованные лейкотриенами, реализуются в виде гиперреактивности бронхов, гиперпродукции слизи, отека слизистой оболочки, увеличения сосудистой проницаемости и привлечения клеток как врожденной, так и адаптивной иммунной систем [6, 8].

Монтелукаст обладает высокой селективностью в отношении лейкотриеновых рецепторов, связывающих лейкотриены C₄, D₄ и E₄, дает противовоспалительные эффекты за счет уменьшения

отека дыхательных путей, бронходилатации, подавления хемотаксиса моноцитов человека, индуцированного MCP-1/CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1) [9]. Австралийское руководство по бронхиальной астме (Australian Asthma Handbook; 2016) рекомендует монтелукаст (2–4-недельный курс) в качестве терапии первой линии у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей бронхиальной астмой или эпизодическими вирусными хрипами (episodic viral wheeze) [10]. В исследовании J.A. Castro-Rodriguez и соавт. [11], посвященном применению монтелукаста у 549 детей дошкольного возраста с инфекционной бронхиальной обструкцией, установлено, что его курсовой прием на 1/3 снижает частоту развития обструктивного бронхита. Таким образом, имеются все патогенетические обоснования целесообразности профилактического применения монтелукаста при бронхиальной обструкции у детей [5, 6]. Однако в Российской Федерации такие целенаправленные исследования не проводились. Вопросы риска формирования бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с острыми бронхитами, а также разработка профилактических мероприятий при рекуррентном бронхообструктивном синдроме остаются актуальными и имеют большое практическое значение.

Цель исследования: изучение клинико-иммунологической характеристики детей с острыми бронхитами и определение клинической эффективности курсовой противовоспалительной терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Дизайн исследования: одноцентровое проспективное когортное. В исследовании участвовали дети, проживающие в г. Чите. Работа выполнена на базе отделения пульмонологии ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» г. Читы, Детского поликлинического отделения №3 ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы», ФГБОУ ВО ЧГМА МЗ РФ в период с сентября 2017 г. по июнь 2019 г. Исследование одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», протокол №86 от 01.11.2017 г.

Объектом исследования были 109 детей в возрасте 2,8 [2,0; 3,7] года, 64 (58,7%) мальчиков, 45 (41,3%) девочек. Критерии включения в основную группу: 1) возраст от 1 до 5 лет; 2) установленный диагноз острого бронхита; 3) подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Контрольная группа включала 29 детей II группы здоровья в возрасте 3,6 [2,8; 4,1] года: 14 (48,3%) мальчиков, 15 (51,7%) девочек. Критерии включения в группу контроля: 1) возраст от 1 до 5 лет; 2) отсутствие предшествующих исследованию острых респираторных инфекций и бактериальных инфекций ≥30 дней.

В зависимости от формы острого бронхита пациенты были разделены на 2 подгруппы:

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — засл. работник здравоохранения РФ, д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–0740–1718
127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Гаймоленко Инесса Никандровна — д.м.н., проф. Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000–0002–8771–5230

Марковская Анжелика Игоревна — к.м.н., асс. кафедры педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000–0002–1796–2711

e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Потапова Наталья Леонидовна — к.м.н., зав. каф. поликлинической педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000–0002–9670–9211

672000 Чита, ул. Горького, д. 39 А

– *подгруппа* из 75 пациентов с острым обструктивным бронхитом: 43 (57,3%) мальчика, 32 (42,7%) девочки в возрасте 2,8 [1,9; 3,8] года;

– *подгруппа* из 34 детей с острым простым бронхитом: 21 (61,8%) мальчик, 13 (38,2%) девочек в возрасте 2,8 [2,0; 3,7] года.

Критериями включения в группу с острым простым и острым обструктивным бронхитом было наличие верифицированного диагноза. Поскольку частота эпизодов бронхообструкции ≥ 3 служит диагностическим значением индекса API (Asthma Predictive Index), пациенты из подгруппы с острым обструктивным бронхитом были распределены дополнительно в 2 подгруппы:

1-я подгруппа — 32 ребенка с анамнезом менее 3 эпизодов вирусиндуцированной бронхиальной обструкции за прошедшие 12 мес (возраст 2,8 [1,9; 3,7] года), из них 16 (50%) мальчиков, 16 (50%) девочек;

2-я подгруппа — 43 ребенка, имеющие 3 и более эпизодов бронхиальной обструкции на фоне острой респираторной инфекции в течение предшествующего года (возраст 2,9 [2,0; 3,9] года): 27 (62,8%) мальчиков, 16 (37,2%) девочек.

Различие по полу и возрасту в данных подгруппах статистически незначимо ($p=0,3$ и $p=0,7$ соответственно).

Критерии исключения (для всех групп): 1) несоответствие возрасту и диагнозу; 2) наличие хронических заболеваний, врожденных аномалий развития органов и систем; 3) отказ от участия в исследовании. Протокол исследования включал последовательные этапы:

- сбор анкетных данных у родителей пациентов;
- оценку объективного статуса больных;
- уточнение этиологии заболевания — исследование носоглоточных мазков на РНК респираторно-синцитиального вируса; РНК метапневмовируса; РНК вирусов парагриппа 1, 2, 3, 4-го типов; РНК коронавируса (OC43, 229E, NL63, HKU1), РНК риновирусов; ДНК аденовируса («ОРЗ ВирусКомплекс»);

- исследование концентрации цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, IFN- α 2, IFN- β , IFN- γ) и хемокинов (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL11/эотаксин, CXCL1/GRO α , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC) в сыворотке крови (1–2-й день пребывания в стационаре) (Multiplex — Human anti-Virus Response panel и Human Proinflammatory Chemokine Panel).

Потенциальный риск развития астмы оценивали методом опроса при помощи русскоязычной версии опросника «Asthma Prediction Tool» у 62 (82,7%) родителей пациентов с обструктивным бронхитом и 28 (82,4%) родителей пациентов с простым бронхитом [12]. Интервьюирование родителей проводили в начале исследования, контрольное интервьюирование для сопоставления частоты манифестации бронхиальной астмы выполнено через 18 мес.

На итоговом этапе у 50 пациентов с положительным индексом API предрасположенности к бронхиальной астме (возраст 2–5 лет) проведена оценка клинической эффективности профилактического приема блокатора лейкотриеновых рецепторов — монтелукаста через 1 и 3 мес, режим приема препарата монтелукаст: по 1 таблетке (4 мг) 1 раз в день перорально курсом 3 мес. Один ребенок исключен из исследования в связи с неблагоприятной реакцией в виде раздражительности. Пациенты группы сравнения (20 детей) в периоды острой респираторной инфекции получали симптоматическую терапию. Критерии эффективности терапии: кратность и длительность острых респираторных инфекций в днях, частота возникновения симптомов бронхообструкции в обеих группах. Путем балльной оценки симптомов острой респираторной инфекции проведен расчет клинического индекса — КИ (табл. 1).

По истечении периода наблюдения (90 дней) в основной группе оценивали клинические проявления острой респираторной инфекции с повторным расчетом КИ, разность которого до и после лечения отражала коэффициент эффективности (табл. 2). Конечная точка исследования — сокращение продолжительности острой респираторной инфекции, уменьшение частоты и выраженности кашля, снижение частоты обструкции бронхов.

Статистическая обработка полученных данных проведена методами описательной и непараметрической статистики (Microsoft Excel 2007, Statistica v.10.0). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов между 25-м и 75-м процентилем (Me [25; 75]), средних значений: среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий между двумя несвязанными группами определяли непараметрическим критерием U Манна–Уитни, при сравнении двух зависимых групп использован критерий Т Вилкоксона. Качественную оценку межгрупповых различий проводили с использованием критерия χ^2 , при сравнении двух зависимых групп использовался критерий Мак-Немара. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Методом отношения шансов (ОШ) определены наиболее значимые факторы риска развития острой обструкции (фактор значим при ОШ > 1). Прогностическая ценность логит-модели, полученной в результате пошагового регрессионного анализа предикторов бронхиальной астмы, оценена методом ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) и определением AUC (Area Under Curve).

Результаты

Некоторые результаты настоящего исследования были опубликованы ранее и освещали вопросы факторов риска, иммунологическую характеристику и оценку клинической эффективности примене-

ния монтелукаста [13–15]. Согласно полученным результатам статистически значимые неблагоприятные факторы развития острой обструкции представлены в табл. 3.

Следует отметить, что факторы, повышающие вероятность повторных эпизодов обструкции, а значит, и риск развития бронхиальной астмы, можно разделить на 2 направления (табл. 4). Первое направление — семейная атопия, значимая уже при первом и последующих эпизодах обструкции, второе направление — патология лимфоглоточного кольца (хронический аденоидит), что позволило нам предположить заинтересованность вирусно-бактериальной конта-

минации в формировании персистирующих симптомов обструкции бронхов [16–18].

Начало проявления симптомов в 1-й и 2-й подгруппах, различавшихся по числу эпизодов бронхиальных обструкций, было примерно одинаковым: острое начало преобладало у 74,7 и 67,6% детей соответственно ($p=0,4$), у остальных пациентов клинические признаки прогрессировали постепенно. Выраженность катаральных симптомов статистически значимо превалировала у больных с острым простым бронхитом (67,6%; $p=0,04$), как и выраженность общих симптомов интоксикации (44,1% в подгруппе с острым бронхитом против 22,7% у паци-

Таблица 1. Схема балльной оценки клинических данных при респираторной инфекции

Table 1. Scheme of scoring of clinical data for respiratory infection

Признак	Оценка, баллы			
	0	1	2	3
Заложенность носа	Нет	Слабо выражена	Умеренно выражена	Сильно выражена
Интенсивность выделений из носа	Нет	Скудные	Умеренно выражены	Обильные
Изменение дыхания	Нет	Влажные хрипы при дыхании	Свистящее дыхание	Втяжение уступчивых мест грудной клетки
Длительность кашля	1–2 нед	2–3 нед	1–2 мес	Более 2 мес
Интенсивность кашля в дневное время	Нет	Кашель в течение одного короткого периода	Более чем 2 периода кашля в течение дня	Частый кашель в течение дня, не мешающий повседневной активности
Интенсивность кашля в ночное время	Нет	В течение ночи один раз сон был нарушен кашлем	2–3 пробуждения ночью из-за кашля	Частый кашель большую часть ночи
Сумма баллов (КИ)				

Таблица 2. Шкала оценки эффективности курса лечения

Table 2. The scale of evaluation of the effectiveness of the course of treatment

Результат лечения	Разность клинического индекса до и после лечения	Коэффициент эффективности
Без эффекта	0	1
Незначительный эффект	1–2	2
Удовлетворительный	3–5	3
Хороший	6–9	4
Отличный	10 и более	5

Таблица 3. Факторы риска развития острой обструкции, n (%)

Table 3. Risk factors for acute obstruction, n (%)

Фактор риска	ООБ ($n=75$)	ОПБ ($n=34$)	ОШ (95% ДИ; p)
Аллергический диатез	34 (45,3)	7 (20,6)	3,2 (1,2–8,3; $p=0,01$)
Наличие курящих членов семьи	36 (48)	9 (26,5)	2,6 (1,1–6,2; $p=0,03$)
Наследственная атопия	54 (72)	9 (26,5)	7,1 (2,9–17,8; $p<0,001$)
Атопический дерматит	39 (52)	3 (8,8)	11,2 (3,1–39,8; $p<0,001$)

Примечание. ООБ — острый обструктивный бронхит; ОПБ — острый простой бронхит; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4. Факторы риска развития повторной обструкции, *n* (%)Table 4. Risk factors for the development of repeated obstruction, *n* (%)

Фактор риска	Бронхиальная обструкция		ОШ (95% ДИ; <i>p</i>)
	<3 (<i>n</i> =32)	≥3 (<i>n</i> =43)	
Семейный аллергоанамнез	17 (53,1)	37 (86)	5,4 (1,8–16,5; <i>p</i> <0,05)
Хронический аденоидит	2 (6,3)	12 (27,9)	5,8 (1,2–28,2; <i>p</i> <0,05)
Атопический дерматит	8 (25)	31 (72,1)	7,7 (2,7–21,9; <i>p</i> <0,05)

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

ентов с бронхообструкцией; *p*=0,02). Фебрильная лихорадка в 3 раза чаще встречалась у лиц с острым простым бронхитом (*p*<0,001), при обструктивном бронхите в 1/3 случаев выявлялись нормотермия и субфебрильная температура (*p*=0,01). Явления дыхательной недостаточности II степени выявлены у 25,3% пациентов, у 2/3 лиц признаки дыхательной недостаточности соответствовали I степени. Лабораторный мониторинг показал, что индивидуумы с острым обструктивным бронхитом в 20% случаев имели относительную эозинофилию в периферической крови ($7,0 \pm 1,0\%$).

Для уточнения возможной триггерной роли вирусов и бактерий проведена этиологическая оценка острых бронхитов. В результате респираторные вирусы выявлены у 53 (70,7%) детей с острым обструктивным бронхитом, у 19 (55,9%) — с острым простым бронхитом (*p*=0,008). Детальный анализ этиологии острых бронхитов в зависимости от формы показал, что респираторные вирусы в виде моноинфекции и микст-инфекции наблюдались одинаково часто у детей с острым обструктивным бронхитом (в 79,2 и 20,8% случаев соответственно) и острым простым бронхитом (в 68,4 и 31,6% случаев соответственно; *p*=0,3). Частота развития коинфекции статистически значимо не различалась у пациентов двух групп (*p*=0,3) и в 33% случаев была представлена респираторно-синцитиальным вирусом, сочетающимся у каждого четвертого ребенка с аденовирусом, вирусом парагриппа, риновирусом и коронавирусом. В случае формирования бронхообструкции ведущую позицию занимала риновирусная инфекция, выявлявшаяся в 24,5%, в группе с острым простым бронхитом риновирус не зарегистрирован (*p*=0,02).

Воспаление дыхательных путей при обструктивном бронхите характеризовалось статистически значимым повышением уровней как провоспалительных (IL-1β, IL-6; *p*=0,02), так и противовоспалительных цитокинов (IL-10; *p*=0,03; рис. 1). Продукция хемокинов в остром периоде при обструктивном бронхите статистически значимо отличалась однонаправленными изменениями продукции макрофагальных воспалительных белков MIP-1α и MIP-1β, а также и IL-8; их уровни были в 2 раза ниже, чем у детей с острым простым бронхитом: MIP-1α = 159,8 [102,2; 373,3] и 335,2 [131,8; 926,5] пг/мл (*p*=0,02); MIP-1β = 35,9 [24,7; 59,7] и 60,6 [28,7; 141,8] пг/мл соответственно

(*p*=0,01), IL-8 = 1200,9 [606,2; 2466,2] и 2279,2 [783,3; 6094,3] пг/мл соответственно (*p*=0,03; рис. 2).

Персистирующий бронхобструктивный синдром сопровождался статистически значимым повышением концентрации MIP-1α в сыворотке крови в 1,8 раза по сравнению с аналогичным показателем у детей с обструкциями менее 3 раз в год (199,1 [131,7; 524,9] и 111,4 [59,6; 225,2] пг/мл соответственно; *p*=0,01). Одновременно пациенты с персистирующей обструкцией демонстрировали в 2,3 раза более низкие значения IL-8 в сравнении с пациентами с острым простым бронхитом (*p*=0,047). Таким образом, острые бронхиты протекают с инициацией типов Th1 (IFN-γ, IL-8, GRO-α, MIP-1β) и Th2 (MCP-1, MIP-1α, RANTES) иммунного ответа. Персистирующий бронхобструктивный синдром характеризуется повышением концентрации MIP-1α наряду со снижением уровня IL-8.

Наиболее важным представляется учет выявленных нами изменений для прогнозирования особенностей течения острых бронхитов с эпизодами свистящего дыхания у детей дошкольного возраста. Методом пошагового включения/исключения проведен регрессионный анализ: итоговое уравнение логистической регрессии включает 3 фактора риска, оказывающие статистически значимое влияние на риск развития заболевания (табл. 5).

Формула прогноза риска развития бронхиальной астмы у детей с острым бронхообструктивным синдромом инфекционного генеза, основанная на 3 предикторах, имеет следующий вид:

$$ВБА = 1 / (1 + e^{-x}),$$

где ВБА — вероятность бронхиальной астмы,

$$x = -0,592 + 0,453 \times x_1 + 0,307 \times x_2 + 0,233 \times x_3,$$

где x_1 — атопический дерматит в анамнезе, x_2 — отягощенный наследственный аллергоанамнез со стороны родственников I линии, x_3 — хронический аденоидит.

Прогностическая ценность полученной модели составила 0,87, что соответствует хорошему качеству, Se (Sensitivity — чувствительность) = 1,0; Sp (Specificity — специфичность) = 0,69, AUC (Area Under Curve) = 0,87 (95% ДИ 0,78–0,96; *p*<0,001; рис. 3).

Согласно результатам, полученным с помощью опросника «Asthma Prediction Tool», установлено, что около 50% пациентов с острым обструктивным

Таблица 5. Основные значения уравнения логистической регрессии
Table 5. The main values of the logistic regression equation

Предиктор	β	Std. Err. of β	B	Std. Err. B	p
Константа	—	—	−0,592	0,217	0,009
Атопический дерматит	0,453	0,089	0,409	0,080	<0,0001
Отягощенный аллергоанамнез со стороны родственников I линии	0,307	0,089	0,261	0,075	0,001
Хронический аденоидит	0,233	0,079	0,281	0,096	0,005

Примечание. β — регрессионный коэффициент; Std. Err. of β — стандартная ошибка β ; B — свободный член; Std. Err. B — стандартная ошибка B; p — уровень статистической значимости.

Таблица 6. Частота развития респираторных заболеваний за 3-месячный период наблюдения у детей основной группы, получавших лечение монтелукастом, в сравнении с группой сравнения, не получавшей такого лечения, $M \pm SD$
Table 6. The frequency of respiratory morbidity over the period of 3-month follow-up in children of the main group treated with montelukast, in comparison with the comparison group that did not receive such treatment, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа (n=29)		Группа сравнения (n=20)	
	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
Число случаев ОРИ за 3 месяца	2,2 [1,5; 3,0]	1,9 [1,0; 2,5]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]
Продолжительность течения ОРИ, сут	18,0 [15,0; 21,0]*	10,0 [9,0; 11,0]*	16,5 [14,0; 19,0]	15,5 [14,5; 18,0]
Число эпизодов БО на фоне ОРИ за 3 мес	1,0 [1,0; 2,0]*	0,0 [0,0; 1,0]*	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]
Свистящее дыхание и/или спастический кашель при физической нагрузке, резких запахах, смехе, плаче, n (%)	15 (51,7)**	4 (13,8)**	9 (45)	7 (35)

Примечание. Различия в группах до и после лечения статистически значимы ($p < 0,05$) * — критерий Т Вилкоксона, ** — критерий Мак-Немара.

бронхитом имели низкий риск развития бронхиальной астмы, около 45% имели риск средней значимости и каждый десятый имел высокую степень риска. В катамнезе реализация бронхиальной астмы отмечена у 30,9% пациентов, из них 15 (78,9%) имели средний риск развития заболевания, а 4 (21,1%) пациента были из группы высокого риска. В ходе тестирования разработанной прогностической модели на контрольной выборке ($n=18$), включающей 5 детей с верифицированным в катамнезе диагнозом бронхиальной астмы, вероятность риска развития заболевания составила более 0,5, что свидетельствует о риске развития бронхиальной астмы у данного ребенка.

Согласно современным рекомендациям в случае высокого риска развития бронхиальной астмы у ребенка целесообразно коллегиальное (с участием аллерголога и/или пульмонолога) назначение с целью дифференциальной диагностики пробного курса противовоспалительной терапии — низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов или антилейкотриеновые препараты [1].

В ходе оценки клинической эффективности пролонгированного курса монтелукаста установлено статистически значимое сокращение продолжительности острой респираторной инфекции у детей основной группы с 18,0 [15,0; 21,0] до 10,0 [9,0; 11,0] сут ($p < 0,001$), статистически значимое снижение частоты возникновения свистящих хрипов с 1,0 [1,0; 2,0] до 0,0 [0,0; 1,0] раз ($p < 0,001$). Согласно опросу косвенные

признаки гиперреактивности бронхиального дерева фиксировались у каждого второго ребенка основной группы — 15 (51,7%), через 1 мес терапии сохранялись у 9 (31%) пациентов, через 3 мес — у 4 (13,8%) из 29 наблюдавшихся ($p=0,02$; табл. 6).

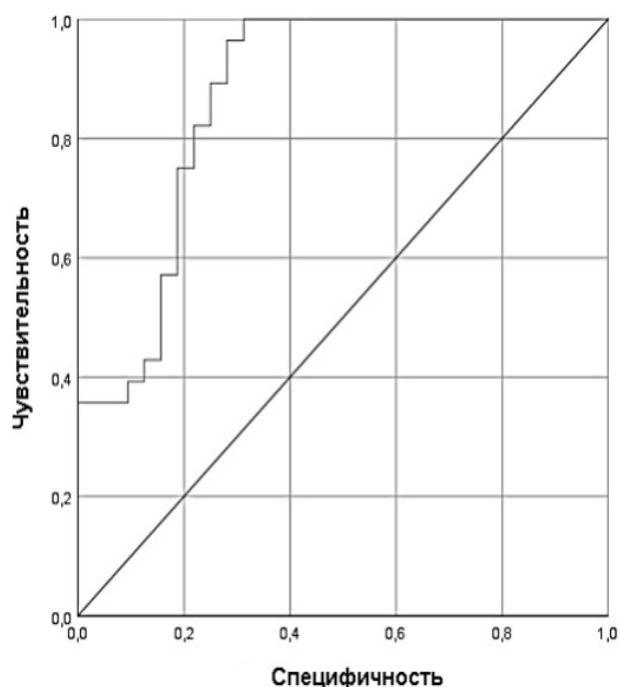


Рис. 3. ROC-анализ для логистической модели.
Fig. 3. ROC analysis for the logistics model.

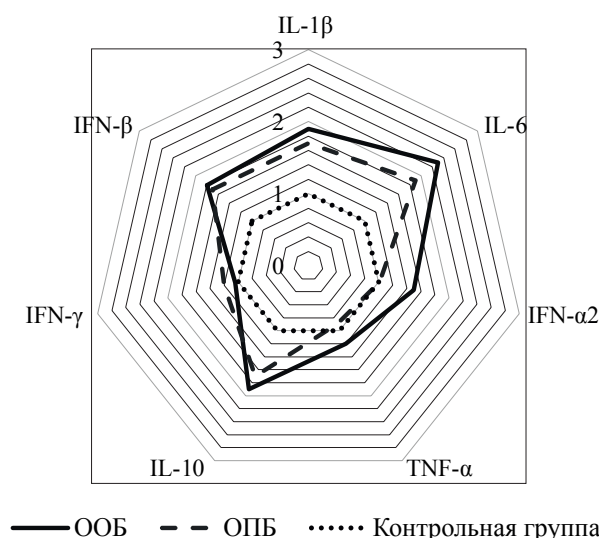


Рис. 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови (Me) у детей обследованных групп.

Правильный семиугольник отражает показатели контрольной группы, принятые за единицу. ООБ — острый обструктивный бронхит; ОПБ — острый простой бронхит.

Fig. 1. The content of cytokines in blood serum (Iu) in children of the examined groups.

The correct heptagon reflects the indicators of the control group taken as one.

Клинический индекс до и после противовоспалительной терапии демонстрировал статистически значимое снижение по всем параметрам. В целом на фоне лечения вирусиндуцированные свистящие хрипы купировались у 24 (82,8%) пациентов ($p < 0,001$). Продолжительность постинфекционного кашля сократилась с 3 до 2 нед ($p < 0,001$). Более 1/3 родителей отметили статистически значимое уменьшение выраженности дневных симптомов, ночной кашель у 20 (68,9%) детей отсутствовал ($p < 0,001$; рис. 4). Как дополнительный эффект отмечено статистически значимое уменьшение симптомов аллергического ринита у пациентов основной группы ($p < 0,001$).

Итоговый клинический индекс до 3-месячного курса монтелукаста составил 10,0 [8,0; 11,0], после курса — 3,8 [3,0; 5,0], что демонстрирует высокую эффективность курсового использования монтелукаста у детей с рецидивами бронхиальной обструкции ($p < 0,001$). Коэффициент эффективности (разность клинического индекса до и после курса лечения) у 58,6% соответствовал хорошему клиническому эффекту, что проявлялось течением острой респираторной инфекции без вовлечения нижних дыхательных путей, снижением частоты и интенсивности дневного и ночного кашля, значительным улучшением общего состояния ребенка.

У 34,5% пациентов коэффициент эффективности был равен 3 (удовлетворительная эффективность). В этом случае родители отметили общее уменьшение выраженности всех симптомов.

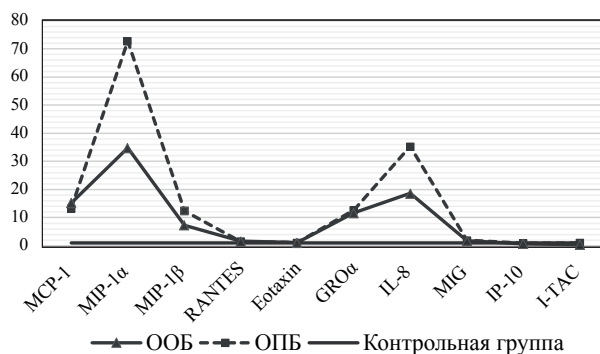


Рис. 2. Содержание хемокинов в сыворотке крови у детей с острыми бронхитами (Me) в сравнении с показателями контрольной группы, принятыми за единицу.

ООБ — острый обструктивный бронхит; ОПБ — острый простой бронхит.

Fig. 2. The content of chemokines in the blood serum of children with acute bronchitis (Me) in comparison with the indicators of the control group taken as one.



Рис. 4. Динамика клинических симптомов респираторных инфекций до и после 3-месячного курса монтелукаста.

Указано среднее (M) число баллов по каждому симптому (по оценке родителей).

* — различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$; критерий t Стьюдента для зависимых выборок).

Fig. 4. Dynamics of clinical symptoms of respiratory infections before and after a 3-month course of montelukast (average number of points (M) for each symptom) (according to parents' assessment).

Незначительный результат лечения (коэффициент эффективности 1–2) был получен у 2 (6,9%) детей, характеризовался уменьшением интоксикации, незначительным снижением выраженности респираторных проявлений при острой респираторной инфекции. Все родители детей анализируемой группы отметили удобство применения пероральной формы, кратность дозирования один раз в день, что не ограничивало посещение детского сада и обеспечило высокую комплаентность.

Обсуждение

У каждого пятого пациента в гемограмме регистрировались эозинофилия, а также отклонения в цитокиновом статусе, что свидетельствует об особенностях воспаления и повышает риск развития атопической бронхиальной астмы [19, 20]. Преобладание

риновируса как этиологического фактора в группе с рецидивирующей обструкцией бронхов подтверждает данные о высоком потенциальном триггерном действии риновирусной инфекции в отношении реализации бронхиальной астмы [21–23].

Использование опросника «Asthma Prediction Tool» в педиатрической практике удобно для ориентировочной оценки риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста, поскольку его критерии значительно дополняют обычно оцениваемые факторы риска и наборы симптомов, указывающих на вероятность бронхиальной астмы, у пациентов с рецидивами бронхиальной обструкции на фоне острой респираторной инфекции [12]. Именно проведение проспективного исследования с применением опросника у детей 1–3 лет позволило подтвердить его эффективность и доказать, что детальная оценка симптомов у детей раннего возраста улучшает прогноз развития бронхиальной астмы в более старшем возрасте.

Главная цель мониторинга состояния у пациентов с рекуррентным бронхообструктивным синдромом — возможность предупреждать повторные эпизоды обструкции и бронхиальной астмы [1, 2, 5]. Многие авторы признают, что паттерны свистящих хрипов (wheezing) у детей дошкольного возраста меняются с течением времени и на фоне противовоспалительной терапии [5, 24, 25]. Полученные нами результаты подтверждены в ряде исследований, в которых также

показано, что курсовое применение монтелукаста способствует снижению интенсивности и частоте появления симптомов обструкции, сокращению длительности и тяжести течения респираторной инфекции, тем самым уменьшая риск возникновения бронхиальной гиперреактивности [24, 25].

Наше исследование ограничено небольшим числом выборки пациентов, получивших профилактический курс монтелукаста, что служит поводом для продолжения исследования в данном актуальном для педиатрии направлении.

Заключение

Проведенное исследование способствует расширению знаний о клинико-иммунологической характеристике детей 1–5 лет с острыми, бронхитами. Наряду со значимостью факторов атопии роль, вирусной инфекции в персистирующем течении синдрома бронхиальной обструкции подтверждена как лабораторными данными (риновирусная инфекция), так и клинически (аденотонзиллярная патология). В когорте детей в возрасте от 1 до 5 лет с персистирующим бронхообструктивным синдромом и высоким риском реализации бронхиальной астмы обосновано проведение профилактической противовоспалительной терапии монтелукастом, что способствует снижению частоты рецидивов бронхообструктивного синдрома и формирования бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Геппе Н.А., Иванова Н.А., Камаев А.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б. и др.* Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия, профилактика. М.: МедКом-Про, 2019; 80. [Gepp N.A., Ivanova N.A., Kamaev A.V., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B. et al. Bronchial obstruction on the background of acute respiratory infection in preschool children: diagnosis, differential diagnosis, therapy, prevention. Moscow: MedKom-Pro, 2019; 80. (in Russ.)]
2. *Царев С.В.* Вирусиндуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика. Эффективная фармакотерапия 2015; 20(1): 26–30. [Tsarev S.V. Virus-induced bronchial asthma: features of the course and therapeutic tactics. *Ehffektivnaya farmakoterapiya* 2015; 20(1): 26–30. (in Russ.)]
3. *Meissner H.C.* Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016; 374(1): 62–72. DOI: 10.1056/NEJMra1413456
4. *Piedra F.A., Mei M., Avadhanula V., Mehta R., Aideyan L., Garofalo R.P. et al.* The interdependencies of viral load, the innate immune response, and clinical outcome in children presenting to the emergency department with respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis. *PLoS One* 2017; 12(3): e0172953. DOI: 10.1371/journal.pone.0172953
5. *Мизерницкий Ю.Л.* Патогенетическое обоснование применения монтелукаста (Синглон) при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(6): 129–132. [Mizernitskiy Yu.L. Pathogenetic rationale for the use of montelukast (Singlon) in acute respiratory viral infections with broncho-obstructive syndrome in children of early and preschool age. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2020; 65(6): 129–132. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–129–132
6. *Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А.* Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(4): 128–132. [Mizernitskiy Yu.L., Sulajmanov Sh.A. Antileukotriene drugs in modern pediatric practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2019; 64(4): 128–132. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–128–132
7. *Stokes J.R., Bacharier L.B.* Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125(2): 156–162. DOI: 10.1016/j.anai.2020.05.018
8. *Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V.* The Cytokines of Asthma. *Immunity* 2019; 50(4): 975–991. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.018
9. *Sahiner U.M., Arik Yilmaz E., Fontanella S., Haider S., Soyler O., Custovic A. et al.* The Montelukast Therapy in Asthmatic Children with and without Food Allergy: Does It Make Any Difference? *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182(12): 1212–1221. DOI: 10.1159/000517865
10. *Harding T.W., Harding A.G.* Role of montelukast in management of episodic viral wheeze. *J Paediatr Child Health* 2017; 53(12): 1240–1241. DOI: 10.1111/jpc.13797
11. *Castro-Rodriguez J.A., Rodriguez-Martinez C.E., Ducharme F.M.* Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A sys-

- tematic review. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53(12): 1670–1677. DOI: 10.1002/ppul.24176
12. Фурман Е.Г., Грымова Н.Н., Санакоева Л.П., Крылова О.А., Мазунина Е.С. Оценка риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с помощью опросника «Asthma Prediction Tool». *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(1): 34–39. [Furman E.G., Gromova N.N., Sanakoeva L.P., Krylova O.A., Mazunina E.S. Risk assessment for the bronchial asthma development in infants using a russian-language version of questionnaire «Asthma Prediction Tool». *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2018; 63(1): 34–39. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–34–39
 13. Петрова А.И., Гаймоленко И.Н. Факторы риска развития острой бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста. *Забайкальский медицинский вестник* 2019; 1:70–75. [Petrova A.I., Gaymolenko I.N. Risk factors of acute bronchial obstruction in children of preschool age. *Zabai-kal'skii meditsinskii vestnik* 2019; 1: 70–75. (in Russ.)]
 14. Марковская А.И. Предикторы бронхиальной астмы и клиническая эффективность ее профилактики монте-лукастом у детей 1–5 лет с острыми бронхитами. Автореф. дис. ...канд. мед. наук Чита, 2022; 24 с. [Mar-kovskaya A.I. Predictors of bronchial asthma and clinical effectiveness of its prevention by montelukast in children aged 1–5 years with acute bronchitis. *Abst. dis. MD.PhD Chita*, 2022: 24 p. (in Russ.)]
 15. Петрова А.И., Гаймоленко И.Н., Терешков П.П. Клинико-иммунологические маркеры течения острого обструктивного бронхита у детей дошкольного возраста. *Сибирское медицинское обозрение* 2019; 6: 32–36. [Petrova A.I., Gaymolenko I.N., Tereshkov P.P. Clinical and immunological markers of acute obstructive bronchitis in preschool children. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2019; 6: 32–36. (in Russ.)] DOI: 10.20333/2500136–2019–6–32–36
 16. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд. М.: Оригинал-макет, 2017; 60. [National program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”. 5th ed, M.: Original-maket, 2017; 60. (in Russ.)]
 17. Закиров И.И., Сафина А.И., Шагиахметова Д.С. Дифференциальная диагностика рецидивирующего бронхита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(5): 141–148. [Zakirov I.I., Safina A.I., Shagiahmetova D.S. Differential diagnosis of recurrent bronchitis in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2016; 61(5): 141–148 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–141–148
 18. Lee Yu.J., Fujisawa T., Kim C.K. Biomarkers for Recurrent Wheezing and Asthma in Preschool Children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11(1): 16–28. DOI: 10.4168/aair.2019.11.1.16
 19. Szymański U., Cios A., Ciepielak M., Stankiewicz W. Cytokines and apoptosis in atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol* 2021; 38(2): 1–13. DOI: 10.5114/ada.2019.88394
 20. Everard M.L. Paediatric respiratory infections. *Eur Respir Rev* 2016; 25(139): 36–40. DOI: 10.1183/16000617.0084–2015
 21. Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D., Roberg K.A., Anderson E.L., Pappas T.E. et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): 667–672. DOI: 10.1164/rccm.200802–309OC
 22. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun* 2020; 12(1): 4–20. DOI: 10.1159/000503030
 23. Lee Yu.J., Kim C.K. Montelukast use over the past 20 years: monitoring of its effects and safety issues. *Clin Exp Pediatr* 2020; 63(10): 376–381. DOI: 10.3345/cep.2019.00325
 24. Burman A. Question 2: Is there a role for Montelukast in the management of viral-induced wheeze in preschool children? *Arch Dis Child* 2018; 103(5): 519–520. DOI: 10.1136/archdischild-2018–314905
 25. Hussein H.R., Gupta A., Broughton S., Ruiz G., Brathwaite N., Bossley C.J. A meta-analysis of montelukast for recurrent wheeze in preschool children. *Eur J Pediatr* 2017; 176(7): 963–969. DOI: 10.1007/s00431–017–2936–6

Поступила: 26.10.22

Received on: 2022.10.26

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.