

## Всегда ли легко детям с легкой астмой?

**Е.Ф. Глушкова**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-4908-6146, e-mail: glushkovaef@gmail.com

**Т.Н. Суровенко**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-7676-3213, e-mail: Tatiana.surovenko@gmail.com

<sup>1</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, ул. Острикова, д. 2

### Резюме

Бронхиальная астма – самая распространенная хроническая болезнь среди детей, существенным образом ухудшающая их качество жизни.

Комплаентность в случае лечения детей очень важна, поскольку фактическое действие лекарства определяется как эффективностью лекарства, так и приверженностью пациента и правильным его применением. Актуальной клинической задачей является подбор препарата для базисной терапии легкой астмы, способной контролировать гиперреактивность бронхов при астме, связанной с физической нагрузкой, холодным или сухим воздухом, другими неспецифическими раздражителями (дымом, запахами и т. д.). Особую трудность для педиатров представляет планирование базисной терапии детей с легкой астмой в возрасте 5 лет и младше в связи с их частой заболеваемостью острыми респираторно-вирусными заболеваниями и обострениями бронхиальной астмы, связанными с вирусной инфекцией. Детям этого возраста не рекомендована аллерген-специфическая иммунотерапия, B-агонисты длительного действия, применение многих дозированных ингаляционных глюкокортикостероидов.

Монтелукаст, пероральный АЛП, имеет определенные преимущества при лечении детей с легкой астмой с вирус-индуцированными обострениями, при астме физического усилия и выраженной гиперреактивности бронхов, особенно при сочетании с аллергическим ринитом, а также в особых клинических ситуациях, к примеру при отказе родителей использовать ингаляционные глюкокортикостероиды для лечения детей с легкой астмой или невозможности их использования по какой-то причине. Применение монтелукаста при легкой астме у детей в современных условиях пандемии COVID-19 также имеет свои преимущества, которые могут использовать педиатры при наблюдении этих детей на педиатрическом участке с учетом показаний и противопоказаний.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, легкая астма, базисная терапия бронхиальной астмы, лечение, антилейкотриены, монтелукаст

**Для цитирования:** Глушкова Е.Ф., Суровенко Т.Н. Всегда ли легко детям с легкой астмой? *Медицинский совет*. 2021;(1):203–212. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-203-212.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Is it always easy for children with mild asthma?

**Evgeniya F. Glushkova**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-4908-6146, e-mail: glushkovaef@gmail.com

**Tatiana N. Surovenko**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-7676-3213, e-mail: Tatiana.surovenko@gmail.com

<sup>1</sup> National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

<sup>2</sup> Pacific State Medical University; 2, Ostriakova St., Vladivostok, 690002, Russia

### Abstract

Bronchial asthma is the most common chronic disease of children, the worst way is their quality of life.

Compliance in the treatment of children is very important, since the actual effect of a drug is determined by both the effective drugs and patient adherence and correct use. A relevant test is the use of mild asthma, which is able to control bronchial hyperreactivity associated with exercise, cold air, and other nonspecific irritants (smoke, odors, etc.).

Planning of baseline therapy for children with mild asthma aged 5 years old and younger is particularly problematic for paediatricians due to high incidences of acute respiratory viral diseases and viral-induced exacerbations of bronchial asthma among them. In these children, allergen-specific immunotherapy, long-acting B-agonists, the use of many metered-dose inhaled glucocorticosteroids are not recommended.

Montelukast, an oral antileukotriene drug, has advantages in the treatment of children with mild asthma with virus-induced exacerbations, with asthma of physical exertion and severe bronchial hyperreactivity, especially when combined with allergic rhinitis, as well as in special clinical cases, when parents refuse to use ICS for treatment children with mild asthma or inability to use them for some reason. The use of montelukast for mild asthma in children in the current context of the COVID-19 pandemic also has advantages that pediatricians can use when observing these children in the pediatric area, taking into account contraindications.

**Keywords:** asthma, basic therapy of asthma, mild asthma, treatment, antileukotrienes, montelukast

**For citation:** Glushkova E.F., Surovenko T.N. Is it always easy for children with mild asthma? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):203–212. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-203-212.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – очень распространенное заболевание. Частота встречаемости различна в зависимости от регионов. Но в целом нет такой части света, где она бы не встречалась. В 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в очередной раз подтвердила, что астма относится к числу серьезных неинфекционных заболеваний<sup>1</sup>. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. во всем мире астмой болело более 339 млн человек [1]. Также в 2016 г. было отмечено 417 918 смертей, связанных с этим заболеванием, и утрачено 24,8 млн часов здоровья.

Первые признаки БА больше чем у половины пациентов появляются до 5 лет, однако часто в этом возрасте заболевание остается нераспознанным и часто скрывается за другими диагнозами: обструктивный бронхит, ОРВИ с бронхообструктивным синдромом, астматический бронхит и т. д. Это связано с реальными трудностями постановки диагноза в этом возрасте в связи с необходимостью дифференциальной диагностики с врожденной патологией, невозможностью проведения оценки функции внешнего дыхания с помощью спирометрии, оценки пиковой скорости выдоха – пикфлоуметрии, полноценного аллергологического обследования. Тем более важным является в этой ситуации информированность практикующих педиатров об особенностях клинической картины и ранней диагностики бронхиальной астмы в этом возрасте. Многие педиатры считают, что диагноз астмы возможен после 3-летнего возраста, тогда как развитие БА даже на 1-м году жизни, может быть, и является одной из характерных особенностей современной детской астмы. Поэтому очень важна правильная оценка педиатром таких диагностических признаков БА раннего возраста, как затрудненное свистящее дыхание (wheezing), рецидивирующий сухой навязчивый кашель, особенно у детей с отягощенной по аллергии наследственностью, с уже имеющимися симптомами пищевой аллергии, атопического дерматита или аллергического ринита. Эти дети склонны часто болеть ОРВИ, протекающими с обструкцией дыхательных путей, а также развитием осложнений – чаще острых отитов, в более старшем возрасте – синуситов.

По связанным с астмой причинам дети могут пропускать занятия в ДДУ и школе, иметь проблемы на занятиях физической культурой, что в будущем также будет отражаться на их здоровье и физической подготовке. Причем качество жизни ребенка даже при легкой БА, особенно в сочетании с аллергическим ринитом, значительно нарушено [2].

В детском возрасте преобладает атопический вариант БА, важную роль в ее развитии имеет генетическая предрасположенность. В раннем детском возрасте при атопии формируется сенсибилизация к пищевым, затем бытовым аллергенам. Как правило, сенсибилизация к пыльце развивается позже. Известно, что дети-атопики предрасположены к частой заболеваемости ОРВИ. Поэтому обострения БА у них могут быть связаны не только с контак-

том с причинно-значимым аллергеном, но и вирусной инфекцией. Современные методы молекулярной диагностики могут помочь клиницисту дифференцировать причину обострений в диагностически трудных случаях [3]. Критической точкой является ответ на вопрос, имеется ли IgE-сенсибилизация к клинически-значимым аллергенам. Это очень важный шаг – предположить, какие аллергены имеют значение и подтвердить это при аллергологическом обследовании.

Важно помнить, что триггером БА может стать не только респираторный аллерген, но и пищевой. Аллергенный белок после попадания в организм распадается на пептиды, которые с кровотоком достигают органов и тканей и могут активировать Т-клетки, которые запустят аллергическое воспаление в органах-мишенях.

В последние годы к общепринятым методам аллергологического обследования добавились методы молекулярной диагностики, которые позволяют уточнить, к какому именно молекулярному антигену из суммы аллергенов (эпидермальных, клещевых, пищевых, пыльцевых и т. д.) сенсибилизирован пациент. Это открывает новые возможности в диагностике и лечении БА. Владение методами молекулярной аллергодиагностики дает специалисту возможность повысить точность диагноза и прогноз течения БА и других аллергических заболеваний. В соответствии с рекомендациями ЕААСИ, исследование аллергенов молекул показано при полисенсибилизации, положительных тестах с экстрактами и нечеткой клинической картине, для разделения истинной чувствительности и перекрестной реактивности, для подбора оптимальной терапии в соответствии с профилем сенсибилизации пациента и для прогноза риска развития острых реакций и индивидуального назначения элиминационных мероприятий [4].

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ АСТМЫ

Использование молекулярной аллергодиагностики все чаще входит в повседневную практику. В настоящее время более 130 аллергенов молекул из более чем 50 источников аллергии являются коммерчески доступными для определения аллерген-специфического IgE (sIgE) *in vitro*.

Аллергенные источники могут варьироваться от биологических источников с очень сложным составом, таких как пыльца, клещи домашней пыли (ингаляционная аллергия) или пищевые продукты (пищевая аллергия), до отдельных молекул, таких как химические вещества (профессиональная аллергия) или лекарства (лекарственная аллергия). Каждый аллергенный источник содержит в себе набор аллергенов молекул, которые в той или иной степени играют роль в развитии аллергической реакции. В зависимости от того, как часто аллергенная молекула будет являться причиной развития реакции, она будет называться мажорной или минорной.

Одним из самых частых аллергенов, с которыми сталкивается ребенок, являются клещи домашней пыли (КДП),

<sup>1</sup> Asthma. 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.

которые повсеместно распространены и обладают широким спектром молекулярных аллергенов. Не удивительно, что сенсibilизация к КДП и продуктам их жизнедеятельности – одна из наиболее распространенных причин аллергических заболеваний в мире и может развиться в раннем детском возрасте, а иногда и внутриутробно [5, 6].

Der p 1, 2, 23 являются самыми главными для определения сенсibilизации к *D. pteronyssinus*. По данным некоторых исследователей, сенсibilизация к Der p 1 и Der p 23 в возрасте до пяти лет была предиктором развития астмы в школьном возрасте [7].

Наиболее важными аллергенными белками *D. farinae* являются Der f 1 и 2. Определяется высокая гомологичность (80% гомологии) Der f 1 с Der p 1 и Der f 2 с Der p 2, что позволяет говорить о схожих физико-химических свойствах и о перекрестной реактивности между этими двумя видами клещей за счет мажорных молекул [8].

В России одной из частых причин развития сенсibilизации и последующего аллергического воспаления дыхательных путей являются аллергены кошек, особенно их главный аллерген Fel d 1. Хотя идентифицировано более 12 аллергенов кошки, Fel d 1 является наиболее значимым [9]. Он вызывает IgE-ответ у 80–90% пациентов с аллергией на кошку и составляет от 60 до 90% общей аллергенной активности экстрактов кошки. Fel d 1 содержится в кошачьих шерсти, перхоти и слюне [10].

Сенсibilизация к другим домашним питомцам – собакам также может быть причиной развития аллергических заболеваний (АЗ). Аллергены собак (например, Can f 1, Can f 2, Can f 4 и Can f 6) распространены повсеместно и обнаруживаются в шерсти, перхоти и слюне собак [11].

Аллергены домашних животных могут обнаруживаться не только там, где живут животные, но и в других помещениях, таких как школы и детские сады. Аллергены переносятся на одежде и могут присутствовать в определенной концентрации в воздухе и на поверхности мебели, особенно с текстильной поверхностью, что может являться причиной обострения респираторных симптомов аллергии, в т. ч. астмы, вне дома.

Пыльцевая аллергия развивается у детей, как правило, позже, чем бытовая (клещевая и эпидермальная). Полная картина поллиноза, которая может включать также симптомы БА, кроме выраженного ринита и конъюнктивита, чаще развивается к школьному возрасту или позже.

В европейской части России причиной чаще является сенсibilизация к пыльце березы. Молекулярная диагностика позволила уточнить, что клинически более значимой является сенсibilизация к мажорному аллергену березы Bet v 1. Этот белок относится к семейству белков PR-10. Повышенный уровень IgE к Bet v 1 позволяет определить истинную сенсibilизацию к пыльце березы и объяснить перекрестную пищевую реактивность к некоторым растительным продуктам питания, таким как розоцветные, крестоцветные, пасленовые, орехи и бобовые. Сенсibilизация к белковым аллергенам этого семейства белков сопровождается преимущественно оральным аллергическим синдромом

(ОАС) и не вызывает системные аллергические реакции. Также наличие IgE к этому аллергенному белку позволяет положительно решить вопрос о необходимости проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) пациенту [12].

Похожими свойствами обладает пыльца злаковых трав, которые также широко распространены на территории России. Методами молекулярной диагностики продемонстрирована схожесть некоторых аллергенных молекул трав, что позволяет учитывать это при планировании АСИТ. Мажорные компоненты Phl p 1 и 5 используются как маркеры истинной сенсibilизации для всех трав семейства «Злаки» благодаря высокому сходству между видами: солянка, плевел, райграсс, ежа сборная, мятлик луговой, овсяница луговая, рожь посевная, костер, тимофеевка, лисохвост луговой, полевица белая, бухарник шерстистый, французский райграсс высокий, душистый колосок, овес посевной, канареечник, волоснец сибирский, пшеница посевная, сорго, маис, гречка, бермудская трава и др. [13].

Пыльца полыни также является одной из частых причин аллергических реакций на территории нашей страны, т. к. распространена повсеместно. Ботаническое родство и перекрестная реактивность с другими растениями, такими как амброзия, могут быть дополнительной причиной клинически важных проявлений респираторной аллергии [14, 15]. Art v 1 – мажорный аллерген полыни, представляет собой специфический маркер для определения истинной сенсibilизации к этому растению. Другие же белки определяются как перекрестно-реагирующие. Например, Art v 3 относится к белкам переносчикам липидов (LTP), что обуславливает перекрестную пищевую реактивность с плодами розоцветных, например с Pru p 3 персика и Cor a 8 лесного ореха [16].

Пыльца амброзии является не менее значимой в развитии аллергии, чем полынь, особенно в южных районах нашей страны. Сенсibilизированные к ней лица чаще всего страдают респираторными симптомами, такими как аллергический ринит, конъюнктивит и астма. Это объясняется наличием в пыльце эндопептидазы, которая принимает участие в инактивации регуляторных нейропептидов при аллергическом воспалении [17].

Надо помнить, что контакт с пыльцой интенсивнее не только в сухую и ветреную погоду, но и во время и после грозы («грозовая астма»), что важно учитывать на территориях с частыми грозами. Это связано с особой способностью пыльцевых зерен распадаться на более мелкие частички при контакте с водой во время дождя. Более мелкий размер частиц и их электризация во время грозы облегчает проникновение в бронхиолы, запуская там процесс аллергического воспаления и бронхоспазм [18]. Это усиливает риск развития тяжелого бронхоспазма и даже смерти у сенсibilизированных лиц независимо от тяжести астмы.

И наконец, неотъемлемой группой аллергенов, которые могут являться причиной развития бронхиальной астмы у детей, являются аллергены плесени [19]. Четыре рода, наиболее часто связанные с развитием аллергии,

это *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium glabrum* и *Aspergillus fumigatus* [20].

И в случае грибковой (плесневой) сенсибилизации молекулярная диагностика может помочь оценить риски развития клинически значимых реакций. Alt a 1 является основным аллергеном *Alternaria alternata*, вызывающим сенсибилизацию у пациентов с астмой. Из 43 пациентов с астмой/ринитом, имевших уровень антител к альтернэрии >0,7 kUA/l, у 93% из них найдены специфические IgE к Alt a 1 [21].

Asp f 1 является основным аллергеном, продуцируемым мицелием *Aspergillus fumigatus*. Он не присутствует в спорах и может использоваться в качестве специфического маркера для определения сенсибилизации к этому грибку [22]. Asp f 1 представляет собой видоспецифический аллерген, в отличие от других IgE-связывающих белков *A. fumigatus*, которые обладают высокой перекрестной реактивностью с родственными белками. Согласно данным из номенклатурной базы аллергенов WHO/IUIS, *Aspergillus fumigatus* содержит 23 группы аллергенных молекул. Из них: Asp f 1 (семейство митогиллинов) – аллерген риска развития астмы, индуцированной *A. fumigatus* [3]. При этом считается, что сенсибилизация к Asp f 1 и 3 ассоциирована с астмой, другие же аллергенные молекулы, такие как Asp f 4 и 6, могут быть ассоциированы не только с астмой, но и с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом.

Аллергены, попавшие в желудочно-кишечный тракт, могут вызывать не только крапивницу, атопический дерматит (АтД) и ангиоотеки. Нетипичным, но довольно частым проявлением пищевой аллергии (ПА) может стать аллергический ринит, бронхиальная астма, аллергический ларингит и т. д. Таким образом, нельзя не упомянуть и основные пищевые аллергены, играющие ключевую роль в развитии респираторных симптомов. К тому же пищевые аллергены могут выступать как аэроаллергены, вызывая реакции. Также сенсибилизация к пищевым аллергенам может развиваться ингаляционно. Чаще такой путь сенсибилизации связан с развитием сенсибилизации к арахису, рыбе и морепродуктам. Также сама по себе ПА и сочетание ПА с АтД являются предикторами развития БА у детей более старшего возраста [23]. У детей с сочетанием ПА и БА развиваются более тяжелые обострения астмы и чаще бывает анафилаксия [24]. Известно, что у пациентов с ПА даже при отсутствии астмы наблюдается гиперреактивность бронхов. У 27% детей с астмой и положительными двойными пищевыми провокационными пробами выявлено усиление гиперреактивности бронхов при вдыхании метахолина при отсутствии клинических симптомов.

## МАРКЕРЫ ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОЙ АСТМЫ

Несмотря на то что в детском возрасте чаще наблюдается аллергическая астма, ее обострения часто связаны с вирусной инфекцией. Особенно это характерно для детей до 5-летнего возраста. Самыми частыми инфекционными триггерами являются, по итогам многочисленных исследований, риновирусы, а также респираторно-синцитиаль-

ный вирус, аденовирусы, вирусы парагриппа, коронавирусы и др. Реже обострения астмы могут быть вызваны бактериальными патогенами *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* и вирусно-бактериальными ассоциациями. Очень часто даже при применении ПЦР-диагностики не удается идентифицировать причину. Эта проблема в наше время решается в т. ч. и методами молекулярной диагностики.

В рамках проекта Евросоюза был разработан чиповый тест PreDicta, который включает в себя определение уровня антител к риновирусам, как наиболее частой причине обострений, связанных с вирусной инфекцией [25]. На чипе отражены все наиболее клинически значимые штаммы риновируса групп А, В и С, что позволяет оценить динамику нарастания антител к этим вирусам и уточнить этиологию обострения.

## БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С ЛЕГКОЙ АСТМОЙ

Базисная терапия легкой астмы у детей является до сих пор дискуссионным вопросом. Для практикующих же педиатров ясная позиция по этому вопросу крайне важна, т. к. именно дети с легкой астмой наблюдаются в основном на педиатрическом участке. Большинство из них составляют дети дошкольного возраста.

Международные согласительные документы 2020 г. [12] рекомендуют начинать базисную терапию БА у детей сразу после установления диагноза.

Особую трудность для педиатров представляет планирование базисной терапии детей с легкой астмой в возрасте 5 лет и младше в связи с их частой заболеваемостью ОРВИ и обострениями БА, связанными с вирусной инфекцией. Детям этого возраста не рекомендована АСИТ, В-агонисты длительного действия, применение многих дозированных ИГКС. В связи с возрастными трудностями в технике ингаляций часто эти дети получают ИГКС через небулайзер, что в настоящей эпидемической ситуации небезопасно для окружающих в связи с риском распространения COVID-19. Руководство GINA 2020 для детей с интермиттирующей астмой все же рекомендует КДБА по требованию и как дополнительную опцию при обострениях, вызванных вирусной инфекцией, – курсовое применение ИГКС.

В этой ситуации хочется напомнить о результатах двойного слепого многоцентрового исследования PREVIA, в котором было изучено влияние монтелукаста в виде оригинального препарата Сингуляр® 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 мес. 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 прием монтелукаста снижал общую частоту применения кортикостероидов на 39,8%. В течение всего периода наблюдения – 1 год – был подтвержден стабильный эффект терапии монтелукастом [26].

Несомненно, эти данные позволяют рассматривать монтелукаст для базисной терапии детей с легкой интермиттирующей астмой с частыми обострениями, вызванными вирусной инфекцией, начиная с 2 лет. Применение монтелукаста возможно после курсового применения ИГКС во время обострения. In vivo выявлено, что продукция лейкотриенов не снижается у больных, принимавших ИГКС, что объясняет спаринг-эффект терапии ИГКС и антилейкотриеновыми препаратами (АЛП) [27]. Последовательное назначение противовоспалительных препаратов позволяет индивидуализировать терапию при вирус-индуцированной астме как отдельном фенотипе БА.

При персистирующей астме, когда приступы повторяются более 2 раз в неделю в течение месяца, предпочтительно назначение регулярного применения низких доз ИГКС. Как альтернатива в международных документах 2020 г. и Российских клинических рекомендациях (2017, 2019) рассматривается ежедневное применение АЛП (монтелукаста).

Как подчеркивается в Российских клинических рекомендациях «Бронхиальная астма у детей» (2017), АЛП (монтелукаст) обеспечивают защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, что особенно важно для физического развития детей этого возраста. Особенно эффективны антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут быть у пациентов, страдающих сопутствующим аллергическим ринитом. Причем в рекомендациях подчеркивается, что на 2-й ступени терапии при легкой персистирующей астме АЛП могут быть использованы для снижения объема базисной терапии ИГКС и перехода на 1-ю ступень. Такой подход снижает вероятность чрезмерного использования КДБА для купирования приступов и длительность использования ИГКС через небулайзер.

У детей с 6 лет до 11 лет при интермиттирующей астме руководство GINA 2020 предлагает ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низкой дозе в дополнение к короткодействующим агонистам b<sub>2</sub>-адренорецепторов (КДБА) для купирования приступа как возможную опцию, а при персистировании симптомов – как предпочтительную. АЛП предлагаются как препараты второго выбора или альтернатива ИГКС в определенных клинических ситуациях.

Каковы же могут быть эти клинические ситуации? Обладая системным воздействием, АЛП способны оказать влияние на воспалительный процесс в мелких дыхательных путях (ДП) [28].

АЛП эффективны при аллергической БА, сочетании БА и заболеваний верхних ДП (аллергический ринит и полипозный риносинусит) и при других фенотипах БА, не полностью контролируемых стандартной терапией и имеющих отличия в характере воспалительного процесса, такие как астма физического усилия, БА у курящего человека, аспириновая БА, астма у больных с ожирением, а также астма с частыми вирус-индуцированными обострениями, выраженная гиперреактивность дыхательных путей на запахи, сухой или холодный воздух и т. д.

Это подтверждает данные о том, что АЛП проявляют свою активность не только при эозинофильном, но и других типах воспаления. Как оказалось, особенно чувствительны к подавляющим эффектам АЛП нейтрофилы, хотя они отвечают очень умеренно на стимуляцию cysLT<sub>2</sub>. В связи с «сенсibiliзирующим» действием лейкотриенов на нейтрофилы и моноциты/макрофаги представляется перспективным применение АЛП не только при фенотипах БА с преимущественно эозинофильным воспалением, но и при других типах, в т. ч. нейтрофильном [28].

Такой тип воспаления возможен у детей с БА на фоне ожирения. При ожирении доказанным является факт присутствия системного, хотя и слабо выраженного воспалительного процесса, по мнению некоторых авторов, достаточного для того, чтобы под влиянием внешних раздражителей запустить гиперреактивность дыхательных путей у ребенка и способствовать появлению симптоматики БА. Большое количество жировой ткани и системный, хотя и неинтенсивный, воспалительный процесс поддерживают и усиливают воспаление в дыхательных путях и способствуют утяжелению симптоматики, утрате контроля, недостаточной эффективности базисной терапии ИГКС.

Как было показано в исследовательской программе CAMP (Childhood Asthma Management Program), вышеописанные метаболические эффекты способствуют воспалению дыхательных путей и препятствуют достижению контроля БА в детском возрасте [29].

Применение монтелукаста при БА в сочетании с ожирением актуально для детей и более старшего возраста, так же как и взрослых [30].

Кроме применения противовоспалительной и бронхорасширяющей терапии, для детей с БА старше 5 лет доступен метод аллерген-специфической иммунотерапии, в т. ч. сублингвальной [31], чему способствует появившаяся возможность уточнить структуру сенсibilизации и оценить потенциальную эффективность такой терапии методами молекулярной аллергологии.

Согласно рекомендациям GINA 2020, для детей более старшего возраста – с 12 лет, как и взрослым, рекомендовано применение при легкой интермиттирующей астме комбинированного препарата формотерола с низкой дозой ИГКС по потребности как метода первого выбора, и как дополнительный метод рекомендован прием низких доз ИГКС при каждом применении КДБА по потребности (в России такой препарат зарегистрирован с 18 лет).

При легкой персистирующей астме подросткам рекомендовано ежедневное применение низких доз ИГКС или комбинированного препарата формотерол + низкая доза ИГКС по потребности. Для этой возрастной группы в качестве альтернативного подхода рекомендовано применение АЛП (монтелукаст).

Как известно, в подростковом возрасте проблемы комплаентности имеют особое значение. Подростки склонны нарушать схемы лечения и по этой причине даже при легкой астме могут развиваться тяжелые, жизненно угрожающие обострения. При отказе подростка получать ингаляционные препараты, монтелукаст может быть препаратом выбора.

Важным моментом, который надо учитывать при лечении подростков, является тот факт, что подростки активно занимаются спортом и участвуют в соревнованиях. Физические усилия увеличивают продукцию лейкотриенов, в т. ч. лейкотриенов (ЛТ) С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>, играющих значительную роль в формировании бронхоспазма. Блокада лейкотриеновых рецепторов приводит к значительному уменьшению постнагрузочного бронхоспазма [32, 33]. Как известно, некоторые антиастматические препараты вошли в список препаратов World Anti-Doping Agency (WADA) (2021), запрещенных для спортсменов<sup>2</sup>. В то же время подростки с БА, занимающиеся спортом, зависят от успешного лечения БА, поскольку состояние здоровья позволяет им успешно выступать на соревнованиях. В связи с этим важно отметить, что АЛП не входят в список препаратов, запрещенных мировым спортивным антидопинговым кодексом WADA The World Anti-Doping Code International Standard Prohibited List, 2021. В то же время лечение БА и бронхиальной гиперреактивности у спортсменов-подростков должно следовать общим рекомендациям, и после верификации диагноза применение В<sub>2</sub>-агонистов и ИГКС разрешено как в тренировочный, так и в соревновательный период по согласованным терапевтическим режимам.

Таким образом, для детей с легкой БА любого возраста, находящихся в состоянии длительной ремиссии или полного контроля над симптомами заболевания, остается актуальной проблема сохраняющейся гиперреактивности бронхов или специфической и неспецифической чувствительности бронхов к раздражителям. Это обуславливает склонность морфологических структур бронхов к спазму, отеку, гиперсекреции слизи и дискринии. В основном это обусловлено действием биологически активных веществ (гистамин, ацетилхолин, серотонин, лейкотриены, простагландины, тромбоксаны, эозинофильный хемотаксический фактор, фактор активации тромбоцитов и др.), которые высвобождаются при межклеточных взаимодействиях в процессе аллергического и неаллергического воспаления.

Поэтому актуальной клинической задачей является подбор препарата для базисной терапии легкой БА, способной контролировать гиперреактивность бронхов при БА, связанной с физической нагрузкой, холодным или сухим воздухом, другими неспецифическими раздражителями (дымом, запахами и т. д.) и по возможности в текущей эпидемиологической ситуации без использования небулайзерной терапии.

## МЕСТО МОНТЕЛУКАСТА В БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕГКОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В этом плане хорошо себя зарекомендовала группа АЛП, которые могут применяться при легкой БА у детей как в виде монотерапии, так и в сочетании с ИГКС при астме средней и даже тяжелой степени тяжести. Монтелукаст, АЛП, является единственным подобным пре-

паратом, одобренным для использования у детей начиная с 2-летнего возраста. Кортикостероидные препараты обычно превосходят АЛП на основе монтелукаста по своему противовоспалительному действию; положение о ИГКС как препаратах выбора вошло в клинические рекомендации по лечению БА.

Однако монтелукаст, пероральный АЛП, имеет определенные преимущества при лечении детей с легкой астмой с вирус-индуцированными обострениями, при астме физического усилия и выраженной гиперреактивности бронхов, особенно при сочетании с аллергическим ринитом, а также в особых клинических ситуациях, к примеру при отказе родителей использовать ИГКС для лечения детей с легкой астмой или у детей с проблемами ингаляционной техники, поскольку монтелукаст применяется перорально. При необходимости его можно комбинировать с ИГКС с целью уменьшения их общей дозы и перевода детей на первую ступень терапии.

Комплаентность в случае лечения детей очень важна, поскольку фактическое действие лекарства определяется как его эффективностью, так и приверженностью пациента и правильным его применением. Фармакологическая эффективность ИГКС не подлежит сомнению в настоящее время. Однако проблемы комплаентности могут намного снизить эффект лечения в реальной клинической практике. F.M. Ducharme et al. [34] исследовали реальную эффективность монтелукаста по сравнению с ИГКС у детей с легкой астмой. В этом исследовании в условиях реальной клинической практики врачами выписывались в качестве контролирующей терапии как ИГКС, так и монтелукаст соответственно рекомендациям. Одна группа детей должна была получать монтелукаст в течение 97% времени наблюдения. Другой группе детей назначались ИГКС в среднем на 62% времени наблюдения, что в обоих случаях соответствовало рекомендациям по выбору терапевтической схемы при легкой БА. При оценке комплаентности оказалось, что родители пациентов приобрели ИГКС только в половине случаев (51%) против 74% случаев приобретения монтелукаста в аптеках соответственно. В результате дети, которым был назначен ИГКС, использовали лекарство в течение 24% времени за весь период наблюдения, а те, кому был назначен монтелукаст, использовали препарат в течение 38% времени за весь период наблюдения. Таким образом, комплаентность при назначении перорального препарата монтелукаста оказалась достоверно выше, чем ингаляционных препаратов. В данном исследовании не было межгрупповых различий в частоте приема пероральных кортикостероидов или посещений отделений неотложной помощи, но дети, которым были выписаны ИГКС, чаще нуждались в приемах врача и применении КДБА по требованию [35]. Таким образом, приверженность к терапии и правильность выполнения ингаляций имеет чрезвычайно большое значение для контроля БА, особенно у маленьких детей, которым часто назначают ингаляции препаратов через небулайзер. Несомненно, некоторые родители и пациенты, особенно подростки, могут выражать озабоченность по поводу

<sup>2</sup> The prohibited list. 2021. Available at: <https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/prohibited-list>.

приема стероидов, и эта проблема требует разрешения, но, как продемонстрировано в представленном исследовании, монтелукаст – альтернатива в этой ситуации, т. к. на фоне его применения продемонстрирована более высокая приверженность терапии.

Вероятно, поэтому педиатры некоторых стран, несмотря на доказанную эффективность ИГКС, предпочитают назначать детям монтелукаст перорально при легкой астме. Согласно исследованию, в котором анализировалась база данных заявлений Корейского национального медицинского страхования за период с 2010 по 2014 г., АЛП, включая монтелукаст, чаще всего выписывались детям всех возрастов с астмой. Частота назначения ИГКС для пациентов с астмой в возрасте  $\geq 6$  лет была  $< 15\%$  [36]. Эти результаты позволяют предположить, что корейские педиатры предпочитали назначать монтелукаст, а не ИГКС. Согласно недавнему опросу среди 1838 педиатрических пациентов, которые в настоящее время проходят лечение от астмы в Корее, и их родителей, 38% пациентов получали ингаляционное лечение и 50% пациентов – АЛП перорально. При этом 70% пользователей АЛП по сравнению с 34% пользователей ингаляторов отмечают, что их метод лечения прост в использовании [37].

При применении в монотерапии у детей в возрасте от 6 до 14 лет лечение монтелукастом (5 мг/сут) привело к значительному увеличению ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за 1 с, первичный клинический результат) в ходе 8-недельного рандомизированного двойного слепого исследования. Более того, значительные улучшения наблюдались по ряду вторичных конечных точек, оценивающих симптомы, частоту обострений, использование КДБА и качество жизни. Одновременное введение монтелукаста (5 мг/сут) и ингаляционного будесонида (200 мкг дважды в день) привело к тенденции увеличения ОФВ<sub>1</sub> ( $p = 0,06$ , первичная конечная точка), а также к статистически значимому сокращению как использования КДБА по мере необходимости, так и процента дней с обострениями астмы по сравнению с будесонидом плюс плацебо. В связи с доказанной эффективностью монтелукаст применяется при астме средней и тяжелой степени тяжести как добавление к ИГКС [34, 38]. Частично этот эффект связан с возможностью монтелукаста как системного препарата достигать нижних дыхательных путей и улучшать проходимость мелких бронхов, что очень важно для контроля астмы. Причем важно, что его действие не дублирует противовоспалительные эффекты ИГКС, а реализуется через подавление совсем других механизмов воспаления [39].

В эпоху новой коронавирусной инфекции COVID-19 в лечение БА у детей внесены новые коррективы: не рекомендовано применять небулайзерную терапию в связи с опасностью распространения вируса [40], в то же время дозированные препараты ИГКС недоступны детям раннего возраста и малодоступны для дошкольного возраста в связи с трудной для них техникой ингаляции до определенного возраста. В текущей эпидемической ситуации применение монтелукаста при легкой астме у детей этого возраста более чем оправданно.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МОНТЕЛУКАСТА

Действие монтелукаста на воспаление изучалось при различной патологии – БА, обструктивном бронхите, атеросклерозе, апноэ сна, ХОБЛ, крапивнице, АтД, аллергическом рините, эозинофильном бронхите и т. д. [30, 41–44].

Доказано, что эффективность монтелукаста при БА основана на его способности блокировать рецепторы цистеиниловых лейкотриенов, которые являются наиболее сильными бронхоконстрикторами.

В 2019 г. J.E. Davino-Chiovatto et al. продемонстрировали влияние монтелукаста на воспаление в легочной ткани на мышинной модели ARDS (острого респираторного дисстресс-синдрома). Монтелукаст эффективно ослаблял как LPS-индуцированное воспаление легких на мышинной модели ARDS, так и LPS-стимулированные нейтрофилы человека [45, 46]. Перорально-трахеальное введение монтелукаста значительно снизило как общее количество воспалительных клеток ( $p < 0,05$ ), так и в отдельности макрофагов ( $p < 0,05$ ), нейтрофилов ( $p < 0,01$ ), лимфоцитов ( $p < 0,001$ ), а также IL-6 ( $p < 0,05$ ), CXCL1/KC ( $p < 0,05$ ), IL-17 ( $p < 0,05$ ) и TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). Кроме того, монтелукаст уменьшал количество нейтрофилов ( $p < 0,001$ ), лимфоцитов ( $p < 0,01$ ) и макрофагов ( $p < 0,01$ ) в паренхиме легких. Эта работа подтвердила ранее полученные данные о том, что монтелукаст обладает умеренными иммуномодулирующими свойствами и способен проявлять свою активность не только при аллергическом эозинофильном, но и других типах воспаления.

Этот доказанный в эксперименте факт может частично объяснить способность лейкотриенов повышать чувствительность нейтрофилов к хемоаттрактантам и тем самым повышать количество нейтрофилов в дыхательных путях [47], а также объяснить эффективность монтелукаста при состояниях с участием нейтрофильного типа воспаления.

Выявленные положительные эффекты АЛП при различных заболеваниях, имеющих в своем патогенезе системное или локальное воспаление, расширяют возможности использования этих препаратов. Однако для широкого применения АЛП в этих ситуациях необходимы дальнейшие исследования, в т. ч. для уточнения их места в лечении различных фенотипов БА и астме с сопутствующей патологией.

Это особенно важно в педиатрической практике, когда обострения БА чаще вызваны вирусной инфекцией, и врачи не спешат назначать детям гормональные препараты. Оригинальным препаратом монтелукаста является Сингуляр®. Он выпускается в жевательных таблетках с фруктовым вкусом по 4 и 5 мг для детей и в таблетках, покрытых оболочкой, по 10 мг и назначается в соответствии с инструкцией для профилактики и длительного лечения БА у детей в возрасте от 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение БА у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и

предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут независимо от приема пищи. Для лечения БА препарат Сингуляр® следует принимать вечером. Детям в возрасте от 2 до 5 лет при БА и/или аллергическом рините Сингуляр® назначают в дозе 4 мг (1 таблетка жевательная) в сутки; детям с 6 до 15 лет – 5 мг (1 таблетка жевательная) и подросткам старше 15 лет и взрослым – 10 мг (1 таблетка, покрытая оболочкой).

Противопоказания к применению хорошо известны. Это повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 2 лет; фенилкетонурия.

Безопасность применения монтелукаста подтверждена при лечении детей с 2 лет по поводу бронхиальной астмы [27], однако рекомендуется внимательно наблюдать за поведением ребенка, качеством его сна [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение монтелукаста (Сингуляр®) при легкой астме у детей, тем более в условиях пандемии COVID-19, имеет свои преимущества: возможность использования у детей с 2 лет, хорошую приверженность к лечению в связи с пероральной формой приема, эффективность в базисной терапии астмы с вирус-индуцированными и аллерген-индуцированными обострениями, астмы в сочетании с ожирением, гиперреактивности дыхательных путей при физической нагрузке, которые могут использовать педиатры при наблюдении этих детей на педиатрическом участке с учетом клинической и эпидемической ситуации, показаний и противопоказаний.



Поступила / Received 15.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2021

Принята в печать / Accepted 10.02.2021

## Список литературы

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- de Benedictis F.M., Attanasi M. Asthma in childhood. *Eur Respir Rev*. 2016;25(139):41–47. doi: 10.1183/16000617.0082-2015.
- Karaulov A.V., Garib V., Garib F., Valenta R. Protein Biomarkers in Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(4):189–208. doi: 10.1159/000486856.
- Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S. et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(23 Suppl.):1–250. doi: 10.1111/pai.12563.
- Суровенко Т.Н., Железнова Л.В. Акарофауна жилья и ее роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей. *Аллергология*. 2005;(1):11–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9120103>.
- Miller J.D. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(3):312–329. doi: 10.1007/s12016-018-8693-0.
- Banerjee S., Resch Y., Chen K.W., Swoboda I., Focke-Tejkl M., Blatt K. et al. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):102–109. doi: 10.1038/jid.2014.271.
- Thomas W.R., Smith W.A., Hales B.J., Mills K.L., O'Brien R.M. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(1):1–18. doi: 10.1159/000065179.
- Seppälä U., Häggglund P., Wurtzen P.A., Ipsen H., Thorsted P., Lenhard T. et al. Molecular characterization of major cat allergen Fel d 1: expression of heterodimer by use of a baculovirus expression system. *J Biol Chem*. 2005;280(5):3208–3216. doi: 10.1074/jbc.M410668200.
- van Milligen F.J., Vroom T.M., Aalberse R.C. Presence of Felis domesticus allergen I in the cat's salivary and lacrimal glands. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990;92(4):375–378. doi: 10.1159/000235168.
- Hilger C., Swiontek K., Arumugam K., Lehnert C., Hentges F. Identification of a new major dog allergen highly cross-reactive with Fel d 4 in a population of cat- and dog-sensitized patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1149–1151. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.017.
- Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Boulet L.P., Brightlight C., Brusselle G. et al. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update)*. 2020, 211 p. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf).
- Ball T., Edstrom W., Mauch L., Schmitt J., Leistler B., Fiebig H. et al. Gain of structure and IgE epitopes by eukaryotic expression of the major Timothy grass pollen allergen, Phl p 1. *FEBS J*. 2005;272(1):217–227. doi: 10.1111/j.1432-1033.2004.04403.x.
- Oberhuber C., Ma Y., Wopfner N., Gadermaier G., Dedic A., Niggemann B. et al. Prevalence of IgE-binding to Art v 1, Art v 4 and Amb a 1 in mugwort-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;145(2):94–101. doi: 10.1159/000108134.
- Zhao L., Fu W., Gao B., Liu Y., Wu S., Chen Z. et al. Variation in IgE binding potencies of seven Artemisia species depending on content of major allergens. *Clin Transl Allergy*. 2020;10(1):50. doi: 10.1186/s13601-020-00354-7.
- Popescu F.D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol*. 2015;5(2):31–50. doi: 10.5662/wjm.v5.i2.31.
- Stępańska D., Myszkowska D., Katarzyna L., Katarzyna P., Katarzyna B., Kazimiera C. et al. Co-occurrence of Artemisia and Ambrosia pollen seasons against the background of the synoptic situations in Poland. *Int J Biometeorol*. 2017;61(4):747–760. doi: 10.1007/s00484-016-1254-4.
- Grote M., Vrtala S., Niederberger V., Wiermann R., Valenta R., Reichelt R. Release of allergen-bearing cytoplasm from hydrated pollen: a mechanism common to a variety of grass (Poaceae) species revealed by electron microscopy. *Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):109–115. doi: 10.1067/mai.2001.116431.
- Twaroch T.E., Curin M., Valenta R., Swoboda I. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(3):205–220. doi: 10.4168/aaair.2015.7.3.205.
- Mari A., Schneider P., Wally V., Breitenbach M., Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(10):1429–1438. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01783.x.
- Vailes L.D., Perzanowski M.S., Wheatley L.M., Platts-Mills T.A., Chapman M.D. IgE and IgG antibody responses to recombinant Alt a 1 as a marker of sensitization to Alternaria in asthma and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(12):1891–1895. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.00745.x.
- Asturias J.A., Ibarrola I., Ferrer A., Andreu C., López-Pascual E., Quiralte J. et al. Diagnosis of Alternaria alternata sensitization with natural and recombinant Alt a 1 allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1210–1217. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.012.
- Genuneit J., Seibold A.M., Apfelbacher C.J., Konstantinou G.N., Koplin J.J., La Grutta S. et al. The state of asthma epidemiology: an overview of systematic reviews and their quality. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:12. doi: 10.1186/s13601-017-0146-y.
- Illi S., von Mutius E., Lau S., Nickel R., Grüber C., Niggemann B. et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925–931. doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.778.
- Niespodziana K., Stenberg-Hammar K., Megremis S., Cabauatan C.R., Napora-Wijata K., Vacal Ph.C. et al. PreDicta chip-based high-resolution diagnosis of rhinovirus-induced wheeze. *Nat Commun*. 2018;9(1):2382. doi: 10.1038/s41467-018-04591-0.
- Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J. et al. Montelukast Reduces Asthma Exacerbations in 2- to 5-Year-Old Children with Intermittent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):315–322. doi: 10.1164/rccm.200407-894OC.
- Hon K.L., Leung T.F., Leung A.K. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:839–850. doi: 10.2147/DDDT.S39100.
- Theron A.J., Gravett C.M., Steel H.C., Tintinger G.R., Feldman C., Anderson R. Leukotrienes C4 and D4 sensitize human neutrophils for hyperreactivity to chemoattractants. *Inflamm Res*. 2009;58(5):263–268. doi: 10.1007/s00011-008-8049-y.
- Forno E., Lescher R., Strunk R., Weiss S., Fuhlbrigge A., Celedón J.C. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):741–749. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.010.

30. Goldbart A.D., Greenberg-Dotan S., Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012;130(3):e575–580. doi: 10.1542/peds.2012-0310.
31. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S., Hustad C.M., Grant E., Edelman J.M. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006;27(3):495–503. doi: 10.1183/09031936.06.00077205.
32. Finnerty J.P., Wood-Baker R., Thomson H., Holgate S.T. Role of leucotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204219, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am Rev Res Dis*. 1992;145(4 Pt. 1):746–749. doi: 10.1164/ajrccm/145.4.Pt.1.746.
33. Суворенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Новый взгляд на аллерген-специфическую иммунотерапию у детей. *Медицинский совет*. 2016;(16):134–140. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-134-140.
34. Ducharme F.M., Noya F.J., Allen-Ramey F.C., Maiese E.M., Gingras J., Blais L. Clinical effectiveness of inhaled corticosteroids versus montelukast in children with asthma: prescription patterns and patient adherence as key factors. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):111–119. doi: 10.1185/03007995.2011.640668.
35. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Новик Г.А. и др. *Бронхиальная астма у детей. Клинические рекомендации*. М.; 2017. Режим доступа: [https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystviyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Бронхиальная%20астма%20дети%20СПР%20рубрикатор.v2\\_2017\\_обновление.pdf](https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystviyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Бронхиальная%20астма%20дети%20СПР%20рубрикатор.v2_2017_обновление.pdf).
36. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма. Клинические рекомендации*. М.; 2019. Режим доступа: [https://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf).
37. Chauhan V.F., Ducharme F.M. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(5):CD002314. doi: 10.1002/14651858.CD002314.pub3.
38. Castro-Rodriguez J.A., Rodriguez-Martinez C.E., Ducharme F.M. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(12):1670–1677. doi: 10.1002/ppul.24176.
39. Sol I.S., Kim Y.H., Kim S.Y., Choi S.H., Kim J.D., Kim B.O. et al. Prescription Patterns and Burden of Pediatric Asthma in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):280–290. doi: 10.4168/aaair.2019.11.2.280.
40. Kim C.K., Callaway Z., Choi J., Kim H.B., Kwon E.M., Chang Y.S. et al. Multicenter Adherence Study of Asthma Medication for Children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):222–230. doi: 10.4168/aaair.2019.11.2.222.
41. Muijsers R.B., Noble S. Spotlight on montelukast in asthma in children 2 to 14 years of age. *Am J Respir Med*. 2002;1(3):225–228. doi: 10.1007/BF03256612.
42. Walia M., Lodha R., Kabra S.K. Montelukast in pediatric asthma management. *Indian J Pediatr*. 2006;73(4):275–282. doi: 10.1007/BF02825818.
43. Курбачева О.М., Галицкая М.А. Место антилейкотриеновых препаратов в противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(4–5):71–79. doi: 10.36691/RJA298.
44. *Montelukast for Sleep Apnea: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness, and Guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24741731/>.
45. Davino-Chiovatto J.E., Oliveira-Junior M.C., MacKenzie B., Santos-Dias A., Almeida-Oliveira A.R., Aquino-Junior J.C.J. et al. Montelukast, Leukotriene Inhibitor, Reduces LPS-Induced Acute Lung Inflammation and Human Neutrophil Activation. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(11):573–580. doi: 10.1016/j.arbres.2019.05.003.
46. Di Gennaro A., Haeggström J.Z. The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease. *Adv Immunol*. 2012;116:51–92. doi: 10.1016/B978-0-12-394300-2.00002-8.
47. Grainger J., Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(5):360–367. doi: 10.1111/j.1749-4486.2006.01276.x.
48. Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*. 2007;67(6):887–901. doi: 10.2165/00003495-200767060-00005.

## References

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
2. de Benedictis F.M., Attanasi M. Asthma in childhood. *Eur Respir Rev*. 2016;25(139):41–47. doi: 10.1183/16000617.0082-2015.
3. Karaulov A.V., Garib V., Garib F., Valenta R. Protein Biomarkers in Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(4):189–208. doi: 10.1159/000486856.
4. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(23 Suppl):1–250. doi: 10.1111/pai.12563.
5. Sourovenko T.N., Zgeleznova L.V. Domestic acarofauna and allergic airways inflammation. *Allergologiya = Allergology*. 2003;(1):11–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9120103>.
6. Miller J.D. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(3):312–329. doi: 10.1007/s12016-018-8693-0.
7. Banerjee S., Resch Y., Chen K.W., Swoboda I., Focke-Tejkl M., Blatt K. et al. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):102–109. doi: 10.1038/jid.2014.271.
8. Thomas W.R., Smith W.A., Hales B.J., Mills K.L., O'Brien R.M. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(1):1–18. doi: 10.1159/000065179.
9. Seppälä U., Hägglund P., Wurtzen P.A., Ipsen H., Thorsted P., Lenhard T. et al. Molecular characterization of major cat allergen Fel d 1: expression of heterodimer by use of a baculovirus expression system. *J Biol Chem*. 2005;280(5):3208–3216. doi: 10.1074/jbc.M410668200.
10. van Milligen F.J., Vroom T.M., Aalberse R.C. Presence of Felis domesticus allergen I in the cat's salivary and lacrimal glands. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990;92(4):375–378. doi: 10.1159/000235168.
11. Hilger C., Swiontek K., Arumugam K., Lehnert C., Hentges F. Identification of a new major dog allergen highly cross-reactive with Fel d 4 in a population of cat- and dog-sensitized patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1149–1151. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.017.
12. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Boulet L.P., Brightlight C., Brusselle G. et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). 2020. 211 p. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf).
13. Ball T., Edstrom W., Mauch L., Schmitt J., Leistler B., Fiebig H. et al. Gain of structure and IgE epitopes by eukaryotic expression of the major Timothy grass pollen allergen, Phl p 1. *FEBS J*. 2005;272(1):217–227. doi: 10.1111/j.1432-1033.2004.04403.x.
14. Oberhuber C., Ma Y., Wopfner N., Gadermaier G., Dedic A., Niggemann B. et al. Prevalence of IgE-binding to Art v 1, Art v 4 and Amb a 1 in mugwort-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;145(2):94–101. doi: 10.1159/000108134.
15. Zhao L., Fu W., Gao B., Liu Y., Wu S., Chen Z. et al. Variation in IgE binding potencies of seven Artemisia species depending on content of major allergens. *Clin Transl Allergy*. 2020;10(1):50. doi: 10.1186/s13601-020-00354-7.
16. Popescu F.D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol*. 2015;5(2):31–50. doi: 10.5662/wjm.v5.i2.31.
17. Stępańska D., Myszkowska D., Katarzyna L., Katarzyna P., Katarzyna B., Kazimiera C. et al. Co-occurrence of Artemisia and Ambrosia pollen seasons against the background of the synoptic situations in Poland. *Int J Biometeorol*. 2017;61(4):747–760. doi: 10.1007/s00484-016-1254-4.
18. Grote M., Vrtala S., Niederberger V., Wiermann R., Valenta R., Reichelt R. Release of allergen-bearing cytoplasm from hydrated pollen: a mechanism common to a variety of grass (Poaceae) species revealed by electron microscopy. *Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):109–115. doi: 10.1067/mai.2001.116431.
19. Twaroch T.E., Curin M., Valenta R., Swoboda I. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(3):205–220. doi: 10.4168/aaair.2015.7.3.205.
20. Mari A., Schneider P., Wally V., Breitenbach M., Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(10):1429–1438. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01783.x.
21. Vailes L.D., Perzanowski M.S., Wheatley L.M., Platts-Mills T.A., Chapman M.D. IgE and IgG antibody responses to recombinant Alt a 1 as a marker of sensitization to Alternaria in asthma and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(12):1891–1895. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.00745.x.
22. Asturias J.A., Ibarrola I., Ferrer A., Andreu C., López-Pascual E., Quiralte J. et al. Diagnosis of Alternaria alternata sensitization with natural and recombinant Alt a 1 allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1210–1217. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.012.
23. Guneneit J., Seibold A.M., Apfelbacher C.J., Konstantinou G.N., Koplin J.J., La Grutta S. et al. The state of asthma epidemiology: an overview of sys-

- tematic reviews and their quality. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:12. doi: 10.1186/s13601-017-0146-y.
24. Illi S., von Mutius E., Lau S., Nickel R., Grüber C., Niggemann B. et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925–931. doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.778.
  25. Niespodziana K., Stenberg-Hammar K., Megremis S., Cabauatan C.R., Napora-Wijata K., Vacal Ph.C. et al. PreDicta chip-based high-resolution diagnosis of rhinovirus-induced wheeze. *Nat Commun*. 2018;9(1):2382. doi: 10.1038/s41467-018-04591-0.
  26. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J. et al. Montelukast Reduces Asthma Exacerbations in 2- to 5-Year-Old Children with Intermittent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):315–322. doi: 10.1164/rccm.200407-8940C.
  27. Hon K.L., Leung T.F., Leung A.K. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:839–850. doi: 10.2147/DDDT.S39100.
  28. Theron A.J., Gravett C.M., Steel H.C., Tintinger G.R., Feldman C., Anderson R. Leukotrienes C4 and D4 sensitize human neutrophils for hyperreactivity to chemoattractants. *Inflamm Res*. 2009;58(5):263–268. doi: 10.1007/s00011-008-8049-y.
  29. Forno E., Lescher R., Strunk R., Weiss S., Fuhlbrigge A., Celedón J.C. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):741–749. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.010.
  30. Goldbart A.D., Greenberg-Dotan S., Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012;130(3):e575–580. doi: 10.1542/peds.2012-0310.
  31. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S., Hustad C.M., Grant E., Edelman J.M. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006;27(3):495–503. doi: 10.1183/09031936.06.00077205.
  32. Finnerty J.P., Wood-Baker R., Thomson H., Holgate S.T. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204219, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(4):746–749. doi: 10.1164/ajrccm/145\_4\_Pt\_1746.
  33. Surovenko T.N., Glushkova E.F. New look on specific immunotherapy in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(16):134–140. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-134-140.
  34. Ducharme F.M., Noya F.J., Allen-Ramey F.C., Maiese E.M., Gingras J., Blais L. Clinical effectiveness of inhaled corticosteroids versus montelukast in children with asthma: prescription patterns and patient adherence as key factors. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):111–119. doi: 10.1185/03007995.2011.640668.
  35. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Novik G.A. et al. *Bronchial asthma in children. Clinical guidelines*. Moscow; 2017. (In Russ.) Available at: <https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/>
  - Бронхиальная%20астма%20дети%20СПР%20рубрикатор.v2\_2017\_обновление.pdf.
  36. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial asthma. Clinical guidelines*. Moscow; 2019. (In Russ.) Available at: [https://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf).
  37. Chauhan B.F., Ducharme F.M. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(5):CD002314. doi: 10.1002/14651858.CD002314.pub3.
  38. Castro-Rodriguez J.A., Rodriguez-Martinez C.E., Ducharme F.M. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(12):1670–1677. doi: 10.1002/ppul.24176.
  39. Sol I.S., Kim Y.H., Kim S.Y., Choi S.H., Kim J.D., Kim B.O. et al. Prescription Patterns and Burden of Pediatric Asthma in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):280–290. doi: 10.4168/aaair.2019.11.2.280.
  40. Kim C.K., Callaway Z., Choi J., Kim H.B., Kwon E.M., Chang Y.S. et al. Multicenter Adherence Study of Asthma Medication for Children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):222–230. doi: 10.4168/aaair.2019.11.2.222.
  41. Muijsers R.B., Noble S. Spotlight on montelukast in asthma in children 2 to 14 years of age. *Am J Respir Med*. 2002;1(3):225–228. doi: 10.1007/BF03256612.
  42. Walia M., Lodha R., Kabra S.K. Montelukast in pediatric asthma management. *Indian J Pediatr*. 2006;73(4):275–282. doi: 10.1007/BF02825818.
  43. Kurbacheva O.M., Galitskaya M.A. The place of antileukotriene medications in antiinflammatory therapy of bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2017;14(4–5):71–79. (In Russ.) doi: 10.36691/RJA298.
  44. *Montelukast for Sleep Apnea: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness, and Guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24741731/>.
  45. Davino-Chiovatto J.E., Oliveira-Junior M.C., MacKenzie B., Santos-Dias A., Almeida-Oliveira A.R., Aquino-Junior J.C.J. et al. Montelukast, Leukotriene Inhibitor, Reduces LPS-Induced Acute Lung Inflammation and Human Neutrophil Activation. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(11):573–580. doi: 10.1016/j.arbres.2019.05.003.
  46. Di Gennaro A., Haeggström J.Z. The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease. *Adv Immunol*. 2012;116:51–92. doi: 10.1016/B978-0-12-394300-2.00002-8.
  47. Grainger J., Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(5):360–367. doi: 10.1111/j.1749-4486.2006.01276.x.
  48. Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*. 2007;67(6):887–901. doi: 10.2165/00003495-200767060-00005.

### Информация об авторах:

**Глушкова Евгения Федоровна**, врач аллерголог-иммунолог поликлинического отделения, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: [glushkovaef@gmail.com](mailto:glushkovaef@gmail.com)

**Суровенко Татьяна Николаевна**, д.м.н., профессор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, ул. Острякова, д. 2; e-mail: [Tatiana.Surovenko@gmail.com](mailto:Tatiana.Surovenko@gmail.com)

### Information about the authors:

**Evgeniya F. Glushkova**, Allergist-Immunologist, Outpatient Department, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: [glushkovaef@gmail.com](mailto:glushkovaef@gmail.com)

**Tatiana N. Surovenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostriakov St., Vladivostok, 690002, Russia; e-mail: [Tatiana.Surovenko@gmail.com](mailto:Tatiana.Surovenko@gmail.com)