

Патогенетическое обоснование применения монтелукаста (Синглона) при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста

Ю.Л. Мизерницкий

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

Pathogenetic Reasoning for Use of Monteleukast (Singlon) in Acute Respiratory Viral Infections with Broncho-Obstructive Syndrome in Infants and Preschool Age Children

Yu.L. Mizernitskiy

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В статье рассматриваются дискуссионные вопросы диагностики вирусиндуцированной бронхиальной астмы и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего и дошкольного возраста, общность их патогенеза, целесообразность и эффективность их терапии ингибитором антилейкотриеновых рецепторов – монтелукастом. Наряду с противовоспалительными свойствами монтелукаста рассмотрена открытая у него потенциальная противовирусная активность, в частности против вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19.

Ключевые слова: дети, обструктивный бронхит, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, антилейкотриены, Синглон®, COVID-19.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л. Патогенетическое обоснование применения монтелукаста (Синглона) при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 129–132. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-129-132

The Article considers the argumentative issues of the diagnosis of the virus-induced bronchial asthma and recurrent obstructive bronchitis in the children of infant and preschool age, the commonality of their pathogenesis, the feasibility and efficiency of their therapy using the monteleukast – the antileukotriene receptor inhibitor. Along with the anti-inflammatory properties of the monteleukast, the potential antiviral activity discovered in it was considered, in particular, against the SARS-CoV-2 virus, which causes COVID-19.

Key words: children, obstructive bronchitis, broncho-obstructive syndrome, bronchial asthma, antileukotrienes, Singlon®, COVID-19.

For citation: Mizernitskiy Yu.L. Pathogenetic rationale for the use of monteleukast (Singlon) in acute respiratory viral infections with broncho-obstructive syndrome in children of early and preschool age. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(6): 129–132 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-129-132

Лейкотриены участвуют в качестве медиаторов в воспалительном процессе, независимо от того, чем тот инициирован – инфекцией, аллергией, другими повреждающими неспецифическими воздействиями (холод, тепло, ирританты и токсиканты, изменение pH), вызывающими нестабильность и разрушение клеточных мембран. Последнее ведет к высвобождению жирных кислот, в том числе полиненасыщенных, из которых в организме под действием фермента 5-липоксигеназы (5-ЛОГ) образуется семейство чрезвычайно активных биологических молекул – лейкотриенов, призванных локализовать, ограничить, ликвидировать повреждающее воздействие и его последствия [1–6]. Лейкотриены оказывают мощное провоспалительное действие: усиливают

фагоцитоз, инфильтрацию слизистой оболочки гранулоцитами, вызывают отек, гиперсекрецию слизи, бронхоспазм. Рецепторы к лейкотриенам расположены на всех иммуноактивных клетках организма, чем и объясняется многообразие патофизиологических и клинических проявлений их воздействия.

Блокирование доступа лейкотриенов к цистеиниловым рецепторам является действенным инструментом борьбы с воспалением. При этом блокатор цистеиниловых рецепторов – монтелукаст оказался эффективным для купирования как эозинофильного, так и нейтрофильного типов воспаления за счет способности к неспецифическому ингибированию циклических нуклеотидных фосфодиэстераз, результатом чего является цАМФ-зависимое подавление провоспалительной активности нейтрофилов [6, 7].

Применение антилейкотриеновых препаратов особенно показано при состояниях, в которых задействованы неспецифические триггерные механизмы – холодовая астма, бронхоспазм вследствие физической нагрузки, аспириновая триада, а также при сочетании бронхиальной астмы с аллергическим ринитом и при бронхиальной астме, провоцируемой

© Мизерницкий Ю.Л., 2020

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 им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0740-1718
e-mail: yulmiz@mail.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

острой респираторной инфекций (ОРИ). Последнее особенно важно, потому что дети с аллергическими заболеваниями, наследственной предрасположенностью к ним чаще и больше болеют респираторными вирусными инфекциями, у них чаще выявляют микст-ассоциированные вирусные инфекции [8], а также дефицит продукции интерферонов [9].

Данные клинических исследований показали, что монтелукаст предотвращает бронхоспазм, дает бронхорасширяющий эффект, уменьшает выраженность симптомов бронхиальной астмы, включая кашель, улучшает функцию легких, уменьшает гиперреактивность и выраженность воспаления в дыхательных путях, снижает частоту обострений бронхиальной астмы [1–6, 10]. Клиническая эффективность монтелукаста была доказана в целом ряде клинических исследований как у детей, так и у взрослых [3, 4]. Включение в терапию монтелукаста предпочтительнее увеличения доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в случае недостижения контроля заболевания при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме [11, 12]. При легкой астме монтелукаст с успехом используется для базисного лечения в качестве монотерапии [1, 5, 11, 12].

Доказана эффективность монтелукаста в лечении рецидивирующего бронхита [13], хронического кашля [14–16]. Систематический обзор 14 рандомизированных контролируемых исследований (1372 пациента) продемонстрировал статистически значимый эффект монтелукаста в уменьшении частоты, тяжести и длительности постинфекционного кашля, улучшении качества жизни пациентов. При этом не зафиксировано ни одного клинически значимого побочного эффекта [17].

В настоящее время монтелукаст официально разрешен к применению у детей с возраста 2 лет курсами по 3 мес. Широкому применению антилейкотриеновых препаратов в некоторой мере мешает их относительно высокая стоимость. С этой точки зрения перспективно применение качественных синонимичных препаратов. Зарегистрированный в РФ монтелукаст компании «Гедеон Рихтер» под торговым наименованием Синглон® соответствует этим ожиданиям. При более доступной цене препарат имеет высокий профиль эффективности и безопасности, который подтвержден сопоставимой с оригинальным препаратом биоэквивалентностью [10].

Отмечено, что при бронхиальной обструкции у детей с микоплазменной инфекцией добавление монтелукаста к терапии азитромицином оказывало положительный эффект [18]. Действительно, поскольку цитопатическое действие вирусов при ОРИ ведет к деструкции клеточных мембран и запускаются аналогичные механизмы воспаления и синтеза лейкотриенов в организме, резонно предположить высокую эффективность монтелукаста при рецидивирующих респираторных инфекциях,

особенно протекающих с бронхообструктивным синдромом [19]. Это полностью подтверждается наблюдениями зарубежных коллег об эффективном уменьшении под действием монтелукаста бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, больных обструктивным бронхитом (wheezing) [20].

Как показывают многочисленные наблюдения, под маской рецидивирующих обструктивных бронхитов, как правило, скрывается своевременно нераспознанная бронхиальная астма [21]. За рубежом уже накоплен достаточный опыт применения монтелукаста при рецидивирующем обструктивном бронхите (т.е. при бронхиальной астме, провоцируемой ОРИ) у детей раннего и дошкольного возраста. Хотя в России в показаниях к применению монтелукаста не указана возможность его использования при рецидивирующем обструктивном бронхите, есть все основания полагать, что таковое может быть показанным и будет эффективным. Более того, применение монтелукаста может предупреждать у этих детей формирование бронхиальной астмы, тяжелых ее форм, так как сочетанное с аэроаллергенами воздействие респираторно-вирусной инфекции лишь усиливает повреждение респираторного эпителия [9], выводя на «арену» воспаления в дыхательных путях «сводный ансамбль» сходных медиаторов и клеточных инструментов.

Если с патогенетической точки зрения все более или менее понятно, то при интерпретации клинической картины мы, как обычно, сталкиваемся с неравнозначной трактовкой терминов. То, что за рубежом давно обозначается как бронхиальная астма, провоцируемая ОРИ (по определению Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии и Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии от 2008 г.), в России в силу национальной склонности к гиподиагностике бронхиальной астмы по-прежнему трактуется как рецидивирующий (обструктивный) бронхит. В диагностировании бронхиальной астмы в России не заинтересован никто: участковому педиатру – лишняя забота диспансерно наблюдать этих детей; организаторам здравоохранения – изыскивать средства на субсидирование их лечения; статистикам – портить отчетные показатели; родителям – доставлять огорчения в связи с ограничениями к занятиям ребенка большим спортом и выбору в будущем специальности. Действительно, установив ребенку диагноз бронхиальной астмы в раннем возрасте и своевременно осуществив ему комплекс эффективных лечебно-профилактических мероприятий, даже через 15 лет, когда болезнь может давно находиться в стойкой ремиссии и никак себя не проявлять, снять диагноз оказывается чрезвычайно сложным. Его бы можно было и не снимать (что было бы даже верным) и следовало бы лишь обозначить, что болезнь, имевшаяся в первые годы жизни, давно находится в стойкой ремиссии и не может служить ограничением для профессиональ-

ного выбора. Но ведомственные ограничения оказываются совершенно непреодолимым препятствием. Сколько бы практикующие врачи ни обсуждали в своем сообществе необходимость при определении профессиональных ограничений исходить не из диагноза, а из степени функциональной и социальной недостаточности [22], «воз и ныне там», застарелые инструкции «непрошибаемы» и «непоколебимы». Хотя, следует признать, что после многих лет борьбы критерии инвалидности в России все же удалось привести к международным стандартам и там теперь не важен диагноз, а определяющим при назначении инвалидности является наличествующая степень функциональной и социальной недостаточности.

Все перечисленное лишний раз доказывает целесообразность применения монтелукаста при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста, даже если врач по тем или иным причинам не решается установить ребенку истинный диагноз (вирусиндуцированной) бронхиальной астмы.

В настоящее время наука и здравоохранение всего мира озабочены пандемией COVID-19. В этом отношении чрезвычайно интересны и перспективны сообщения американских, итальянских и китайских ученых, выявивших независимо друг от друга возможное противовирусное действие монтелукаста. Ингибируя экспрессию цитокинов и хемокинов в активированных макрофагах (фенотипа M2), монтелукаст может снижать вероятность развития

цитокинового шторма при инфекции COVID-19. [23]. «Ахиллесовой пятой» SARS-CoV-2 является 3CL^{pro} – 3-химотрипсин-подобная протеаза, активизирующая репликацию вируса. Монтелукаст подходит к структуре этого фермента как ключ к замку [24] и полностью блокирует его, оказывая тем самым прямое противовирусное действие на SARS-CoV-2 [23, 25]. Эта сенсационная находка возможной прямой противовирусной активности монтелукаста, наряду с его противовоспалительным (антилейкотриеновым) действием, открывает новые перспективы его применения в отношении вируса SARS-CoV-2, что, однако, требует дальнейших исследований.

С учетом изложенного общность патофизиологических механизмов при обструктивных бронхитах и бронхиальной астме у детей раннего и дошкольного возраста дает веские обоснования для применения монтелукаста в лечении этих детей. Тем более что под рецидивирующим бронхитом у детей в России в силу исторических традиций, как правило, скрывается недиагностированная бронхиальная астма. Опыт зарубежных коллег также свидетельствует о высокой эффективности применения монтелукаста у детей с астмой, провоцируемой ОРВИ, и обструктивным бронхитом. Использование монтелукаста у детей при обструктивных бронхитах на фоне ОРВИ тем более оправдано в связи с открытием у него не только противовоспалительной, но и противовирусной активности, в том числе против вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма. В кн.: Хронические заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розинской, Ю.Л. Мизерницкого. М.: Практика, 2011; 149–168. [Mizernitsky Yu.L. Bronchial asthma. In: Chronic lung diseases in children. N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitskiy (eds). Moscow: Praktika, 2011; 149–168. (in Russ.)]
2. Мизерницкий Ю.Л. Ключевые подходы к терапии бронхиальной астмы у детей на современном этапе. Consilium Medicum. Педиатрия 2014; 4: 25–27. [Mizernitsky Yu.L. Key approaches to the treatment of bronchial asthma in children at the present stage. Consilium Medicum. Pediatriya 2014; 4: 25–27. (in Russ.)]
3. Мизерницкий Ю.Л. Антилейкотриеновые препараты в современной терапии бронхиальной астмы у детей. Медицинский совет 2020; 1: 134–138. [Mizernitsky Yu.L. Antileukotriene drugs in modern therapy of bronchial asthma in children. Meditsinskiy sovet 2020; 1: 134–138. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-134-138 (in Russ.)]
4. Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(4): 128–132. [Mizernitsky Yu.L., Sulajmanov Sh.A. Antileukotriene drugs in modern pediatric practice. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(4): 128–132. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132
5. 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.)]
6. Kendig’s disorders of the respiratory tract in children. 9th ed. USA: Saunders Elsevier; 2019, 4572.
7. Anderson R., Theron A.J., Gravett C.M., Steel H.C., Tintinger G.R., Feldman C. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMP-dependent mechanism. Br J Pharmacol 2009; 156(1): 105–115. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00012.x
8. Руженцова Т.А., Мешкова Н.А., Шушакова Е.А. Тактика ведения рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей. Лечащий врач 2019; 10: [Ruzhencova T.A., Meshkova N.A., Shushakova E.A. Management of recurrent broncho-obstructive syndrome in children. Lechashii vrach 2019; 10: DOI: 10.26295/OS.2019.79.45.003 (in Russ.)]
9. Царев С.В. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика. Эффективная фармакотерапия 2015; 20: 26–30. [Tsarev S.V. Virus-induced bronchial asthma: features of the course and therapeutic tactics. Ehhfektivnaya farmakoterapiya 2015; 20: 26–30. (in Russ.)]
10. Горячкина, Л.А., Насунова А.Ю. Роль антилейкотриеновых препаратов в терапии бронхиальной астмы. Consilium Medicum 2014; 3: 9–13. [Gorjachkina L.A., Nasunova A.Yu. The role of antileukotriene drugs in the therapy of bronchial asthma. Consilium Medicum 2014; 3: 9–13. (in Russ.)]
11. Massingham K., Fox S., Smaldone A. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with

- montelukast versus inhaled corticosteroids. *J Pediatr Health Care* 2014; 28(1): 51–62. DOI: 10.1016/j.pedhc.2012.11.005.
12. Nagao M., Ikeda M., Fukuda N., Habukawa C., Kitamura T., Katsumura T., Fujisawa T. LePAT (Leukotriene and Pediatric Asthma Translational Research Network) investigators. Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: A randomized controlled trial. *Allergol Int* 2018; 67(1): 72–78. DOI: 10.1016/j.alit.2017.04.008
 13. Bao W., Liu P., Qiu Z., Yu L., Hang J., Gao X., Zhou X. Efficacy of add-on montelukast in nonasthmatic eosinophilic bronchitis: the additive effect on airway inflammation, cough and life quality. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128(1): 39–45. DOI: 10.4103/0366-6999.147805
 14. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicpinigaitis P., Ribas C.D. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Resp J* 2020; 55(1): 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019
 15. Kopriva F1, Sobolová L, Szotkowska J, Zápalka M. Treatment of chronic cough in children with montelukast, a leukotriene receptor antagonist. *J Asthma* 2004; 41(7): 715–720
 16. Mincheva R.K., Kralimarkova T.Z., Rasheva M., Dimitrov Z., Nedeva D., Staevska M. et al. A real – life observational pilot study to evaluate the effects of two-week treatment with montelukast in patients with chronic cough. *Cough* 2014; 10: 2–8. DOI:10.1186/1745-9974-10-2
 17. Антонович Ж.В. Пациент с затяжным кашлем в условиях пандемии COVID-19. Семейный доктор 2020; 3: 32–37. [Antonovich Zh.V. A patient with a lingering cough in the face of the COVID-19 pandemic. *Semeinyi doktor* 2020; 3: 32–37. (in Russ.)]
 18. Gong L., Xu L., Diao M., Guo F., Bian F.F., Min J., Liu R., Zhang C.L. Clinical effect of treating secondary asthma attacks of children *Mycoplasma pneumoniae* with combined therapy of montelukast and azithromycin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(24): 5256–5260.
 19. Haq I., Harris C., Taylor J., McKean M.C., Brodlie M. Should we use montelukast in wheezy children? *Arch Dis Child* 2017; 102(11): 997–998. DOI: 10.1136/archdischild-2017-312655.
 20. Keskin O., Arik Yilmaz E., Motzkus C., Sackesen C., Lilly C.M., Kalayci O. The effect of montelukast on early-life wheezing: A randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29(1): 50–57. DOI: 10.1111/pai.12822
 21. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Что скрывается за диагнозом «рецидивирующий бронхит» у детей? Российский вестник перинатологии и педиатрии 2003; 6: 31–33. [Mizernitsky Yu.L., Caregorodcev A.D. What is behind the diagnosis of recurrent bronchitis in children? *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2003; 6: 31–33. (in Russ.)]
 22. Гусякова Р.П., Нагаев М.М., Ильинский В.И., Цибулькина В.Н., Скороходкина О.В., Мизерницкий Ю.Л. и др. Экспертиза бронхиальной астмы у подростков и юношей призывного возраста (метод. письмо МЗ Респ. Татарстан). Казань, 2008; 20. [Gusjakova R.P., Nagaev M.M., Il'inskiy V.I., Cibul'kina V.N., Skorokhodkina O.V., Mizernitsky Yu.L. et al. Examination of bronchial asthma in adolescents and youths of military age (method letter from the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan). *Kazan'*, 2008; 20. (in Russ.)]
 23. Lin Y.-C., Huange M.-Y., Lee M.-S., Hsieh C.-C., Kuoh H.-F., Kuofi C.-H., Hungbejkl C.-H. Effects of montelukast on M2-related cytokine and chemokine in M2 macrophages. *J Microbiol Immunol Infect* 2018; 51(1): 18–26. DOI: 10.1016/j.jmii.2016.04.005
 24. Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10(5): 766–788. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008
 25. Qamar M.T., Alqahtani S.M., Alamri M.A., Chena L.-L. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal* 2020; 10(4): 313–319. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.009

Поступила: 18.10.20

Received on: 2020.10.18

Источник финансирования:

Source of financing:

Публикация статьи поддержана компанией «Гедеон Рихтер Фарма».

This article was supported by Gedeon Richter Pharma.

Конфликт интересов:

Conflict of interest:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

The author of this article confirmed the lack of other possible conflict of interest, which should be reported.