

Особенности лечения детей с легкой астмой в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции

Т.Н. Суровенко¹, <https://orcid.org/0000-0001-7676-3213>, Tatiana.Surovenko@gmail.com

Е.Ф. Жукалина², <https://orcid.org/0000-0002-4908-6146>, glushkovaef@gmail.com

Ю.Н. Краснова³, <https://orcid.org/0000-0002-2650-7067>, krasnova73@mail.ru

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, ул. Острякова, д. 2

² Институт иммунологии; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664049, Россия, Иркутск, мкр-н Юбилейный, д. 100

Резюме

Наше общество все еще борется с распространением вируса SARS-Cov-2, причиной развития новой коронавирусной инфекции. Вакцинопрофилактика этой инфекции у детей до 12 лет пока недоступна в России. У многих детей новая коронавирусная инфекция протекает на фоне сопутствующей патологии, в т. ч. бронхиальной астмы как самой распространенной хронической болезни среди детей. Лечение бронхиальной астмы успешно проводится педиатрами благодаря современным клиническим рекомендациям и доступности лекарственных средств. Это один из примеров, когда внедрение новых методов диагностики и лечения сделало заболевание контролируемым в большинстве случаев. Несмотря на очевидные успехи, лечение бронхиальной астмы в настоящее время претерпевает изменения, и это касается в большей степени именно легкой астмы. Эксперты GINA при пересмотре руководства в 2021–2022 гг. особое внимание обратили на необходимость раннего назначения противовоспалительной терапии, преимущественно низкими дозами ИГКС, независимо от того, как протекает астма – с персистирующими симптомами или интермиттирующими. Так как дети часто болеют ОРВИ и вирусные инфекции являются самым частым триггером обострения бронхиальной астмы у детей, особое значение имеет базисная терапия бронхиальной астмы у детей, способная снизить количество вирус-индуцированных обострений. Наряду с ИГКС, общепризнанными лидерами в базисной терапии бронхиальной астмы, при лечении детей с легкой астмой с вирус-индуцированными обострениями не теряет своего значения монтелукаст, пероральный антилейкотриеновый препарат. В последние годы описаны его дополнительные свойства, которые позволяют педиатрам использовать монтелукаст при легкой астме у детей в современных условиях пандемии COVID-19.

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

Для цитирования: Суровенко Т.Н., Жукалина Е.Ф., Краснова Ю.Н. Особенности лечения детей с легкой астмой в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет.* 2023;17(1):138–146. <https://doi.org/10.21518/ms2022-037>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the treatment of children with mild asthma in the context of the COVID-19 pandemic

Tatiana N. Surovenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-7676-3213>, Tatiana.Surovenko@gmail.com

Evgeniya F. Zhukalina², <https://orcid.org/0000-0002-4908-6146>, glushkovaef@gmail.com

Iuliia N. Krasnova³, <https://orcid.org/0000-0002-2650-7067>, krasnova73@mail.ru

¹ Pacific State Medical University; 2, Ostriakov St., Vladivostok, 690002, Russia

² Institute of Immunology, Moscow; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, Microdistrict Yubileyny, Irkutsk, 664049, Russia

Abstract

Our society is still struggling with the spread of the SARS-Cov-2 virus, the cause of the development of the new coronavirus infection (COVID-19). Vaccine prophylaxis of this infection in children under 12 years old is not yet available in Russia. In many children, COVID-19 occurs against the background of concomitant pathology, including bronchial asthma (BA) as the most common chronic disease among children. BA treatment is successfully carried out by pediatricians due to modern clinical guidelines and the availability of medicines. This is one of the examples when the introduction of new methods of diagnosis and treatment made the disease controllable in most cases. Despite the obvious successes, the treatment of asthma is currently undergoing changes, and this applies specifically to mild asthma. When revising the guidelines in 2021–2022, GINA experts drew particular attention to the need for early prescription of anti-inflammatory therapy, mainly with low doses of ICS, regardless of whether asthma progresses with persistent or intermittent symptoms. Since children often suffer from ARVI and viral infections are the most frequent trigger of BA exacerbation in children, basic BA therapy in children is of particular importance, which can reduce the number of virus-induced exacerbations. Along with ICSs, generally recognized leaders in the basic therapy of BA, in the

treatment of children with mild asthma with virus-induced exacerbations, montelukast, oral Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist (LTRA), does not lose its importance. In recent years, additional properties have been described that allow pediatricians to use montelukast for mild asthma in children in the current context of the COVID-19 pandemic.

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

For citation: Surovenko T.N., Zhukalina E.F., Krasnova Iu.N. Features of the treatment of children with mild asthma in the context of the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):138–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-037>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и лечение бронхиальной астмы (БА) в последние годы существенно продвинулись. В большинстве случаев удается держать заболевание под контролем, а качество жизни детей и их родителей – на достойном уровне. Однако у детей младше 5 лет как диагностика, так и лечение все еще является проблемой.

Часто детская астма в этом возрасте проявляется хроническим кашлем без развернутых приступов удушья или появления затруднения дыхания в период ОРВИ, и ребенок лечится с диагнозами «ОРВИ с бронхообструктивным синдромом», «острый обструктивный бронхит», «астматический бронхит» и т. д. в течение нескольких лет до подтверждения диагноза БА. Это связано с реальными трудностями диагностического процесса в этом возрасте в связи с необходимостью дифференциальной диагностики с врожденной патологией, невозможностью проведения оценки функции внешнего дыхания с помощью спирографии, 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 БА в этом возрасте.

Многие педиатры считают, что диагноз астмы возможен после 3-летнего возраста, тогда как развитие БА даже на 1 году жизни возможно 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.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И COVID-19

С начала эпидемии прошло более 2 лет, и за это время накопились некоторые данные как по течению БА на фоне COVID-19, так и особенностям этой инфекции у пациентов с астмой [1–3].

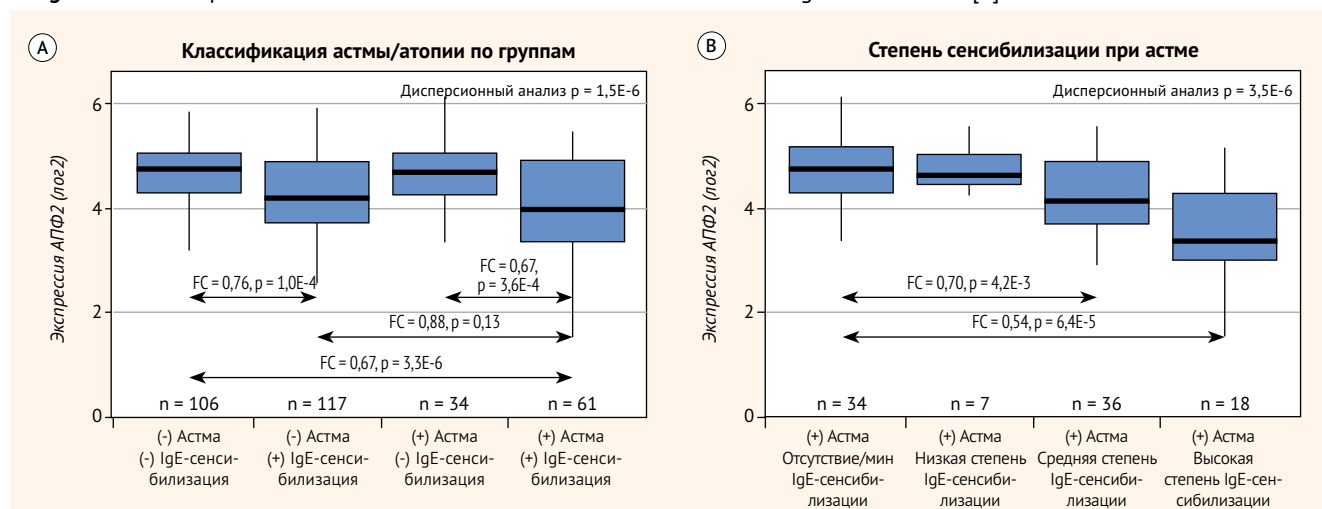
Эпидемиологические исследования показали, что астма не является фактором риска развития тяжелой новой коронавирусной инфекции [4, 5].

Более того, крупномасштабное исследование астмы у детей в Европе показало улучшение контроля БА и функции легких на фоне пандемии, что может быть связано со снижением экспозиции аллергенов и улучшением приверженности к лечению [6].

Одной из причин этого, как показали D. Jackson et al. в 2020 г. [7], является снижение экспрессии рецепторов ACE2 у детей с респираторной аллергией как с астмой, так и без нее, но с наличием высокого уровня сенсibilизации (рис. 1). Это было обнаружено ими при обследовании

● **Рисунок 1.** Уровень экспрессии ACE2 у детей с бронхиальной астмой и аллергической сенсibilизацией [7]

● **Figure 1.** ACE2 expression level in children with bronchial asthma and allergic sensitization [7]



318 детей из когорты исследования Urban Environment and Childhood Asthma (URECA), у которых в возрасте 11 лет брали образцы назального эпителия.

Авторы изучили экспрессию рецептора-2 к ангиотензинпревращающему ферменту (angiotensin-converting enzyme-2 receptor – ACE2) в назальном эпителии детей с сенсibilизацией (Sens) и аллергической астмой (asthma) и показали выраженное снижение экспрессии рецептора у детей с астмой и высокой сенсibilизацией.

Как известно, ACE2 являются рецепторами также для вируса SARS-CoV-2, который использует именно этот рецептор для проникновения в клетку. Высокая его экспрессия предрасполагает к более тяжелому течению инфекции, что и происходит при некоторых других заболеваниях: диабете, гипертензии, курении и др. [8].

Как оказалось, снижение экспрессии ACE2 зависит от уровня интерлейкина-13 (IL-13), маркера T2-воспаления, которое играет большую роль в патогенезе как аллергического, так и некоторых других фенотипов астмы с 2-м типом воспаления, атопического дерматита, аллергического ринита, хронического полипозного риносинусита и др. (рис. 2). Как показали D. Jackson et al. [7], при повышении секреции IL-13 как бронхиальным, так и назальным эпителием экспрессия ACE2 значимо снижается в обоих локациях. Таким образом, воспаление 2-го типа при астме оказывает модулирующее действие на экспрессию рецепторов ACE2 и гипотетически может снизить риск заболевания и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции.

На тяжесть течения коронавирусной инфекции при сочетании с БА и АР могут оказывать также и противовоспалительная терапия этих заболеваний – назальные и ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), а также монтелукаст [9].

При анализе заболеваемости, частоты госпитализации и тяжести COVID-19 у пациентов с астмой оказалось, что длительное лечение монтелукастом снижает частоту инфекций и госпитализаций, при этом у госпитализированных пациентов снижает тяжесть клинических проявлений [10]. В другом исследовании этого же 2021 г.

не подтверждено влияние монтелукаста на восприимчивость к этой инфекции [11].

Однако ясно, что монтелукаст как минимум не увеличивает риск госпитализации и смертности пациентов с БА при COVID-19, так же как и низкие и средние дозы иГКС, хотя иГКС увеличивают экспрессию ACE2 в эпителии дыхательных путей [12–14].

Как показано недавними исследованиями, монтелукаст является ингибитором главной протеазы SARS-CoV-2 [15].

Это легло в основу научной гипотезы, что монтелукаст может быть полезен для лечения COVID-19, которая в настоящее время проверяется в клинических исследованиях [16–18].

С другой стороны, новая коронавирусная инфекция может быть причиной обострения БА, привести к отказу или невозможности проведения базисной терапии, особенно аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и применения биологических препаратов из-за снижения доступности плановой медицинской помощи.

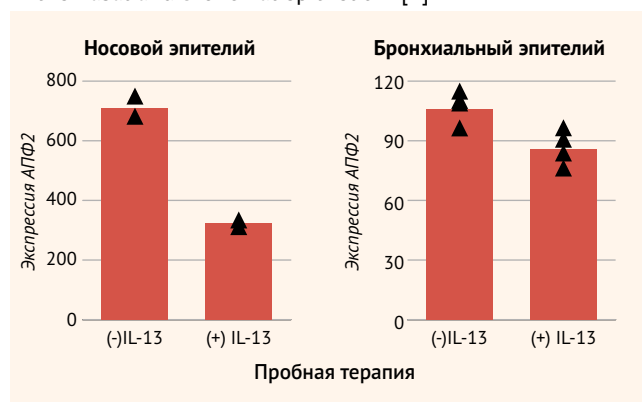
БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С ЛЕГКОЙ АСТМОЙ

В 2021–2022 гг. были пересмотрены Международные согласительные документы¹ и Российские клинические рекомендации по БА [19] с внесением изменений тактики лечения в условиях пандемии. Общие рекомендации сводятся к необходимости продолжения обоснованной базисной терапии, включая иГКС, биологические препараты и МТ. Если возможно – ограничить применение небулайзерной терапии и спирометрии для снижения риска распространения инфекции.

Особо подчеркивается риск легкой астмы, которая может привести к тяжелому обострению и даже к смертельному исходу вследствие непредсказуемости встречи с триггером (вирусами, пылью, поллютантами) и/или недостаточной приверженности лечению. По причине отсутствия базисной терапии не исключен риск передозировки короткодействующих b2-агонистов (КДБА), которые в течение 50 лет были препаратами первой линии для неотложной помощи при астме. Эксперты GINA пришли к выводу, что пришло время для пересмотра самого понятия «легкая БА» и внедрения альтернативных методов лечения легкой астмы.

Для легкой астмы у взрослых и подростков с 12 лет предлагается использовать две возможности или траектории: первая (предпочтительная) – на 1–2-й ступени лечения для интермиттирующей и персистирующей астмы (эти группы объединены, и сами понятия интермиттирующей и персистирующей астмы, как и определение легкой БА, будут пересмотрены) применять низкие дозы иГКС с формотеролом по требованию для купирования приступов удушья; вторая (альтернативная) – на 1-й ступени при интермиттирующей астме применять иГКС вместе с КДБА по требованию, на 2-й ступени при персистирующей астме – низкие дозы иГКС в качестве базисной терапии и КДБА для неотложной помощи (рис. 3). При

● **Рисунок 2.** Зависимость экспрессии ACE2 в зависимости от уровня IL13 в назальном и бронхиальном эпителии [7]
● **Figure 2.** Dependence of ACE2 expression on the IL13 level in the nasal and bronchial epithelium [7]



¹ 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022>.

- **Рисунок 3.** Терапия бронхиальной астмы у взрослых и подростков старше 12 лет (адаптировано из GINA 2022 г.*)
 ● **Figure 3.** Therapy of bronchial asthma in adults and adolescents older than 12 years (adapted from GINA 2022*)

Взрослые и подростки старше 12 лет

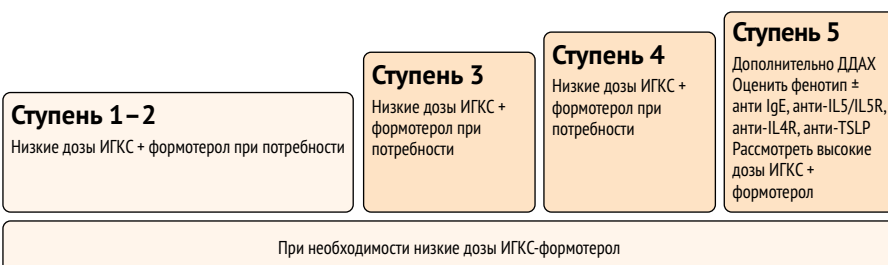
Индивидуализация лечения бронхиальной астмы:

оценка, коррекция терапии, контроль ответа



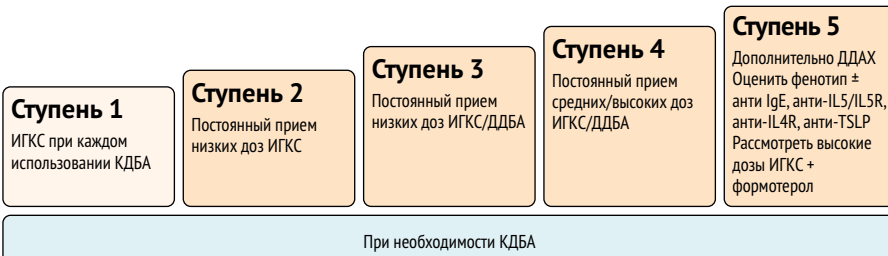
Предпочтительная терапия для контроля заболевания

Использование ИГКС-формотерол в качестве средства для купирования симптомов снижает риск обострения по сравнению с КДБА

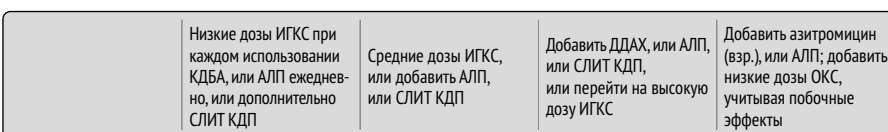


Альтернативная терапия для контроля заболевания

Прежде чем рассматривать возможность использования КДБА для купирования симптомов, убедитесь, что пациент будет придерживаться ежедневного контроля



Другие варианты контроля заболевания



* 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022>.

Примечание. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДАХ – М-холинолитики длительного действия; КДБА – агонисты β₂-адренорецепторов короткого действия; ДДБА – агонисты β₂-адренорецепторов длительного действия; АЛП – антилейкотриеновые препараты; СЛИТ КДП – сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия клещами домашней пыли; ОКС – оральные глюкокортикостероиды.

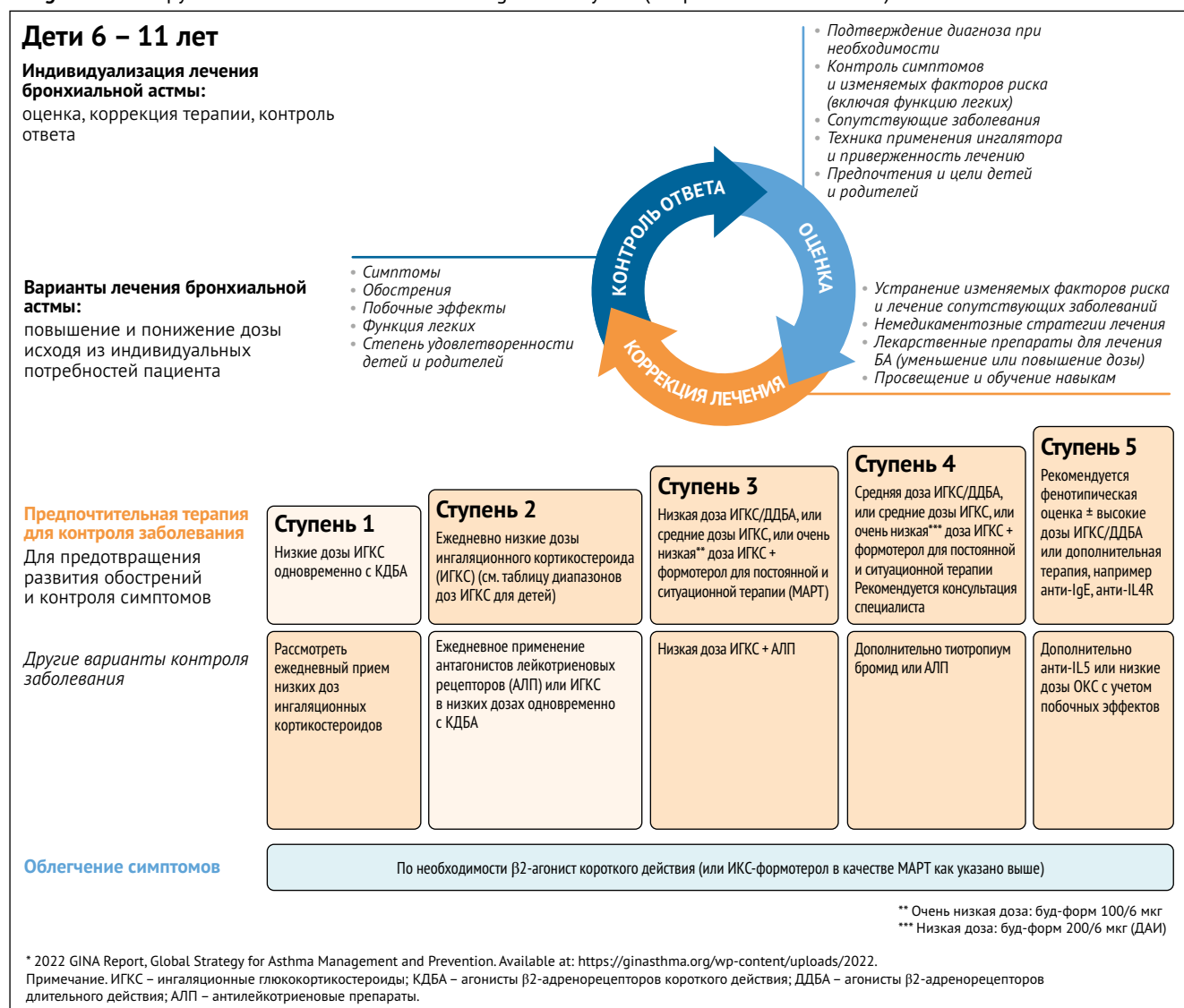
легкой астме у детей этого возраста предлагаются и другие варианты лечения: дополнительное использование АЛП (монтелукаста) и сублингвальной аллерген-специфической терапии (СЛИТ) клещами домашней пыли (КДП) для контроля заболевания. При каждом использовании КДБА по требованию предполагается ингаляция глюкокортикостероида.

У детей 6–11 лет сохраняется одна траектория для лечения легкой астмы: предпочтительный путь – на 1-й степени – низкие дозы иГКС и КДБА по требованию, на 2-й степени – применение низких доз иГКС ежедневно и КДБА по требованию. Альтернативный путь – на 1–2-й степени – применение низких доз иГКС или антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста) (рис. 4).

У детей 5 лет и младше эксперты GINA рекомендуют применять на 1-й степени, когда наблюдаются нечастые обострения, связанные с вирусными инфекциями, и/или редкие симптомы между ними – интермиттирующие короткие курсы иГКС в случае вирусной инфекции. На 2-й степени, когда симптомы, требующие неотложной помощи, наблюдаются 3 раза в год и чаще, требуется назначение или иГКС в низких дозах ежедневно (предпочтительный путь), или антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста) ежедневно или периодически – курсов иГКС при респираторных инфекциях (рис. 5).

Как следует из логики руководства GINA 2022 г., монотерапия КДБА (сальбутамол и др.) более не рекомендуется из-за потенциальной опасности такой терапии, при их

- **Рисунок 4.** Терапия бронхиальной астмы у детей 6–11 лет (адаптировано из GINA 2022 г.*)
 ● **Figure 4.** Therapy of bronchial asthma in children aged 6–11 years (adapted from GINA 2022*)



применении отныне необходимо одновременное/последовательное применение ИГКС.

Российские клинические рекомендации, пересмотренные Российским респираторным обществом, Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и Союзом педиатров России в 2021 г., в основном соответствуют международным рекомендациям (рис. 6). При легкой астме у подростков с 12 лет рекомендуется будесонид/формотерол 160/4,5 мкг в режиме по потребности, детям младше 12 лет предпочтительным является применение низких доз ИГКС или антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста), для неотложной помощи по требованию – КДБА. Монотерапия КДБА более не рекомендуется.

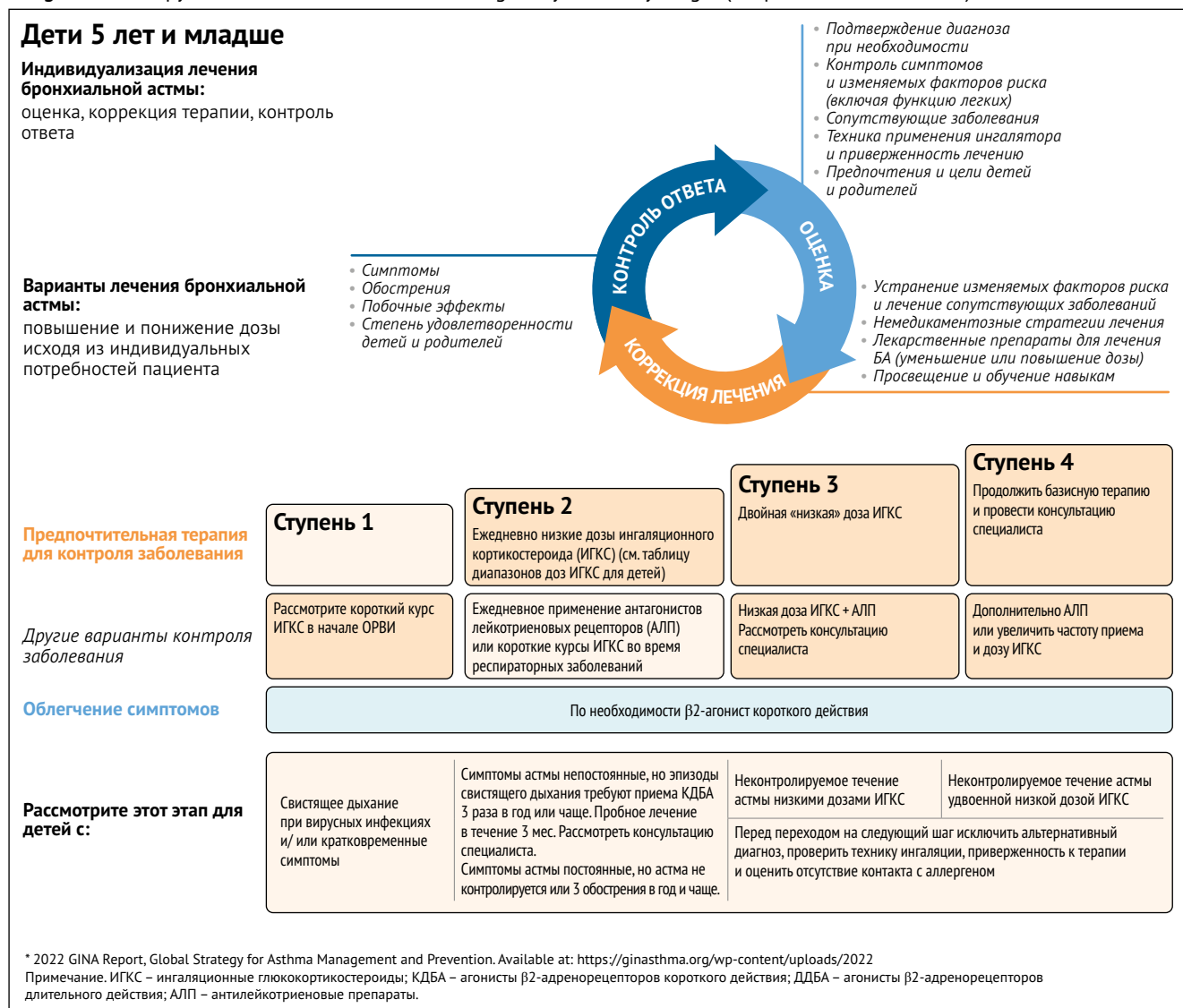
У детей до 5 лет регулярная терапия может начинаться с низких доз ИГКС, с 2 лет – монотерапия АЛП (монтелукаст). Предпочтение в доставке ИГКС отдается небулайзерной терапии у детей (с 6 мес. – будесонид суспензия), с 6 лет – также беклометазон, с 1 года – флутиказон со спейсером.

В национальных рекомендациях АЛП (монтелукаст) особо рекомендуются для терапии БА в сочетании с аллергическим ринитом, при вирус-индуцированной БА, астме физического усилия.

Таким образом, детям до 5 лет не рекомендована АСИТ, В-агонисты и М-холинолитики длительного действия (ДДБА и ДДАХ), применение многих дозированных ИГКС также ограничено возрастом и средством доставки. 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.

Для детей с легкой БА старше 5 лет, особенно в сочетании с АР, в дополнение к базисной терапии рекомендован метод аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), в т. ч. сублингвальной (СЛИТ) [19]. Этот метод могут применять только аллергологи после уточнения спектра сенсибилизации. Возможности специфической аллергодиагностики существенно расширились в последние годы

- **Рисунок 5.** Терапия бронхиальной астмы у детей 5 лет и младше (адаптировано из GINA 2022 г.*)
 ● **Figure 5.** Therapy of bronchial asthma in children aged 5 years and younger (adapted from GINA 2022*)



за счет определения специфических IgE к рекомбинантным аллергенам методами т. н. молекулярной или компонентной диагностики.

МЕСТО МОНТЕЛУКАСТА В БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕГКОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

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.

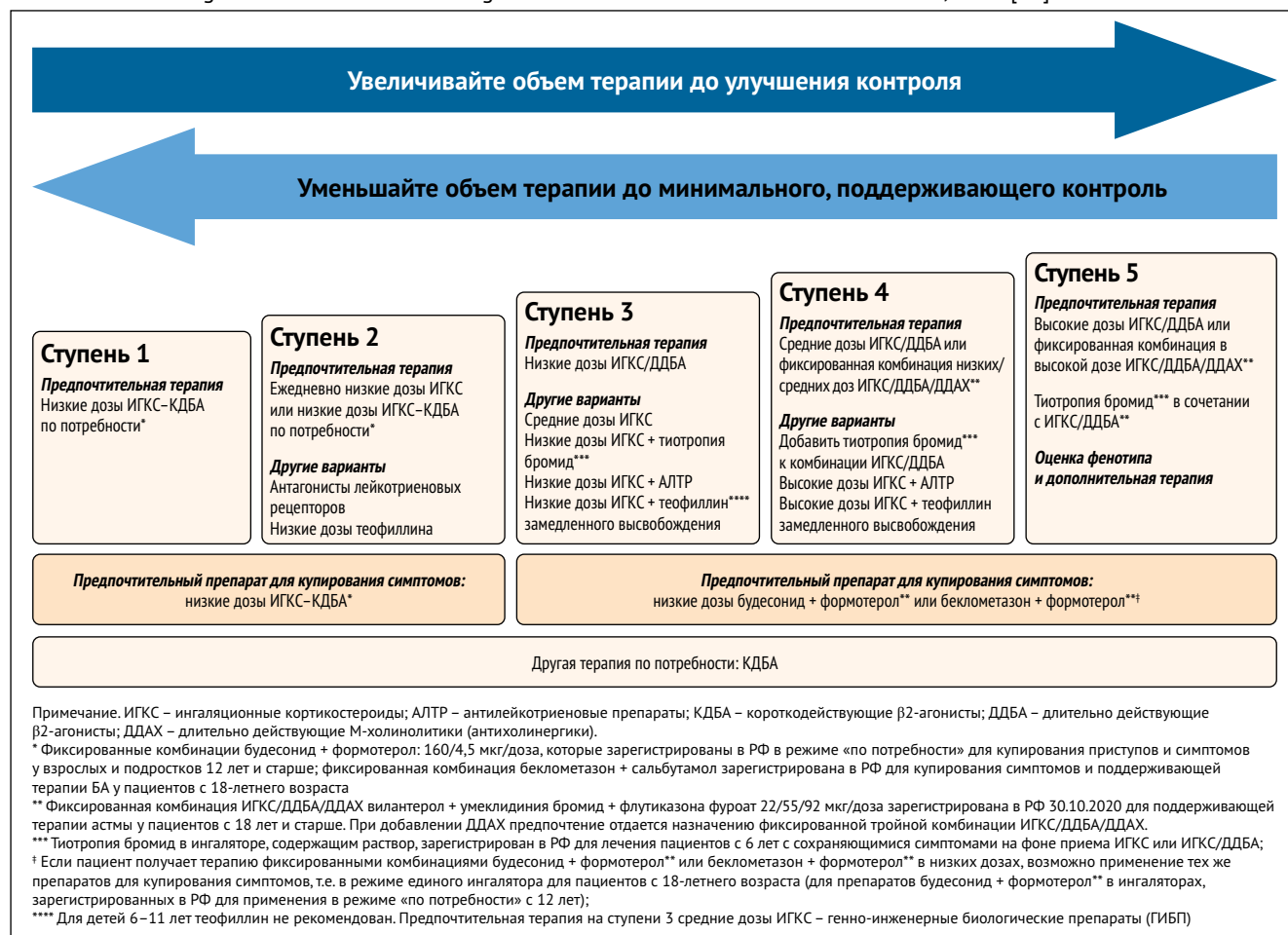
Подбор препарата для базисной терапии легкой БА, способного контролировать гиперреактивность бронхов при БА, связанную с физической нагрузкой, холодным или сухим воздухом, другими неспецифическими раздражителями (дымом, запахами и т. д.), и по возможности в текущей эпидситуации благоприятно влияющего на профилактику и тяжесть течения новой

коронавирусной инфекции, является актуальной клинической задачей.

В условиях пандемии результаты двойного слепого многоцентрового исследования PREVIA, в котором было изучено влияние монтелукаста на частоту обострений БА, индуцированных вирусной инфекцией, у детей в возрасте от 2 до 5 лет, становятся, как никогда, актуальными. 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 (один год) эффективность монтелукаста была стабильной [20].

Учитывая прямое действие монтелукаста на воспаление и гиперреактивность бронхиального дерева путем ингибирования секреции провоспалительных цитокинов, можно рассматривать монтелукаст для базисной терапии детей с легкой астмой с обострениями, вызванными

- **Рисунок 6.** Ступенчатая терапия бронхиальной астмы согласно клиническим рекомендациям Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Союза педиатров России, 2021 г. [19]
- **Figure 6.** Bronchial asthma step-up therapy according to the clinical guidelines of the Russian Respiratory Society, the Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists and the Union of Paediatricians of Russia, 2021 [19]



вирусной инфекцией, начиная с 2 лет. Применение монтелукаста возможно после курсового применения иГКС во время обострения при легкой астме. In vivo выявлено, что продукция лейкотриенов не снижается у больных, принимавших иГКС, что объясняет спаринг-эффект терапии иГКС и антилейкотриеновыми препаратами (АЛП) [21–23]. Последовательное назначение противовоспалительных препаратов позволяет индивидуализировать терапию при вирус-индуцированной астме, как отдельном фенотипе БА.

Другие клинические ситуации, где может быть полезен МК: сочетание БА с АР или полипозным риносинуситом и при других фенотипах БА, не полностью контролируемых стандартной терапией и имеющих отличия в характере воспалительного процесса, таких как астма физического усилия, БА у курящего человека, аспириновая БА, астма у больных с ожирением, выраженная гиперреактивность дыхательных путей на запахи, сухой или холодный воздух и т. д. Обладая системным воздействием, АЛП способны оказать влияние на воспалительный процесс в мелких дыхательных путях [23].

К примеру, при ожирении неинтенсивный системный воспалительный процесс может способствовать развитию

гиперреактивности дыхательных путей у ребенка и появлению симптоматики БА, а также 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 [24, 25].

Применение монтелукаста при БА в сочетании с ожирением актуально для детей и более старшего возраста так же, как и взрослых [24].

Назначение монтелукаста может быть полезным 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 [26].

Фармакологическая эффективность иГКС не подлежит сомнению в настоящее время. Однако низкая приверженность к лечению способна существенно снизить эффект терапии иГКС в реальной клинической практике. J. Ducharme et al. в 2012 г. исследовали реальную эффективность монтелукаста по сравнению с иГКС у детей с легкой астмой [27]. 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 приверженности к лечению 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. Исследование показало, что комплаентность (приверженность к лечению) при назначении перорального препарата монтелукаста 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 [27].

С этой точки зрения интересны результаты двух исследований, проведенных в Южной Корее и опубликованных в 2019 г. В первом 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 ≥ 6 лет была $< 15\%$. Эти результаты позволяют предположить, что корейские педиатры предпочитали назначать АЛП, в т. ч. монтелукаст, а не иГКС. Во втором анализировались результаты опроса 1 838 детей с БА и их родителей в Южной Корее. Оказалось, что 38% детей с БА 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 [28].

При применении в монотерапии у детей в возрасте от 6 до 14 лет лечение монтелукастом (5 мг/сут) привело к значительному увеличению ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 секунду, первичный клинический результат) в ходе 8-недельного рандомизированного двойного слепого исследования. Более того, значительное

улучшение наблюдалось 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 к увеличению ОФВ₁ ($p = 0,06$, первичная конечная точка), а также статистически значимому сокращению как использования КДБА по требованию, 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 [23]. 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 [27, 29].

Безопасность применения монтелукаста подтверждена при лечении детей с двух лет как с астмой, так и аллергическим ринитом [23, 30], однако рекомендуется внимательно наблюдать за поведением ребенка, качеством его сна, о чем FDA (Американское агентство по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами) сделано предупреждение в 2020 г.² [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение монтелукаста при легкой астме у детей, тем более в условиях пандемии COVID-19, имеет свои преимущества в связи с его основными и дополнительными эффектами.

Возможность использования у детей с двух лет, хорошая приверженность к лечению в связи с пероральной формой приема, доказанная эффективность в базисной терапии астмы и аллергического ринита, воздействие на гиперреактивность дыхательных путей при физической нагрузке, снижение частоты заболеваемости ОРВИ и новой коронавирусной инфекцией, снижение тяжести их симптомов позволяют шире использовать этот препарат в педиатрической практике.



Поступила / Received 24.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2022

Принята в печать / Accepted 25.12.2022

² <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.

Список литературы / References

1. Kekic S., Karali Z., Cicek F., Canitez Y., Sapan N. The Impact of the COVID-19 Pandemic in Adolescents with Asthma. *J Korean Med Sci*. 2021;36(49):e339. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e339>.
2. Bakakos A., Bakakos P., Rovina N. Unraveling the Relationship of Asthma and COVID-19. *J Pers Med*. 2021;11(12):1374. <https://doi.org/10.3390/jpm11121374>.
3. Gao Y.D., Agache I., Akdis M., Nadeau K., Klimek L., Jutel M. et al. The effect of allergy and asthma as a comorbidity on the susceptibility and outcomes of COVID-19. *Int Immunol*. 2021;dxab107. <https://doi.org/10.1093/intimm/txab107>.
4. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
5. Metbulut A.P., Mustafaoğlu Ö., Şen G., Kanık Yüksek S., Külhaş Çelik İ., Akça H. et al. Evaluation of the Clinical and Laboratory Findings of Asthmatic Children with SARS-CoV-2 Infection. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(10):989–996. <https://doi.org/10.1159/000517153>.
6. Papadopoulos N.G., Mathioudakis A.G., Custovic A., Deschildre A., Phipatanakul W., Wong G. et al. Childhood asthma outcomes during the COVID-19 pandemic: Findings from the PeARL multi-national cohort. *Allergy*. 2021;76(6):1765–1775. <https://doi.org/10.1111/all.14787>.

7. Jackson DJ., Busse W.W., Bacharier L.B., Meyer K., George T.O., Robert A.W. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):203–206.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>.
8. Brake S.J., Barnsley K., Lu W., McAlinden K.D., Eapen M.S., Sohal S.S. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *J Clin Med.* 2020;9(3):841. <https://doi.org/10.3390/jcm9030841>.
9. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C.L., Montgomery M.T. et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):83–90. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0821OC>.
10. Khan A.R., Misday C., Yegya-Raman N., Sinae K., Navaneeth N., Sheraz S. et al. Montelukast in hospitalized patients diagnosed with COVID-19. *J Asthma.* 2022;59(4):780–786. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1881967>.
11. Green I., Merzon E., Vinker S., Golan-Cohen A., Magen E. COVID-19 Susceptibility in Bronchial Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):684–692.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.020>.
12. Choi Y.J., Park J.Y., Lee H.S., Suh J., Song J.Y., Byun M.K. et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur Respir J.* 2021;57(3):2002226. <https://doi.org/10.1183/13993003.02226-2020>.
13. Chhiba K.D., Patel G.B., Vu Th.T., Chen M.M., Guo A., Kudlaty E. et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):307–314.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.010>.
14. O'Beirne S. L., Salit J., Kaner R.J., Ronald G.C., Yael S. Up-regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, in asthmatics on maintenance inhaled corticosteroids. *Respir Res.* 2021;22(1):200. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01782-0>.
15. Huynh T., Wang H., Luan B. Exploration of the Molecular Mechanism of Clinically Oriented Drugs for Possibly Inhibiting SARS-CoV-2's Main Protease. *J Phys Chem Lett.* 2020;11(11):4413–4420. <https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.0c00994>.
16. Barré J., Sabatier J.M., Annweiler C. Montelukast Drug May Improve COVID-19 Prognosis: A Review of Evidence. *Front Pharmacol.* 2020;11:1344. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01344>.
17. Fidan C., Aydoğdu A. As a potential treatment of COVID-19: Montelukast. *Med Hypotheses.* 2020;142:109828. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109828>.
18. Funk C.D., Ardakani A. A novel strategy to mitigate the hyperinflammatory response to COVID-19 by targeting leukotrienes. *Front Pharmacol.* 2020;11:1214. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01214>.
19. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации.* 2021. 114 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/rekomendaciy_bronh_astma_21_23.pdf.
Chuchalin A.G., Avdeyev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'yeva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial asthma. Clinical guidelines.* 2021. 114 p. (In Russ.) Available at: https://spulmo.ru/upload/rekomendaciy_bronh_astma_21_23.pdf.
20. Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Новый взгляд на аллерген-специфическую иммунотерапию у детей. *Медицинский совет.* 2016;16:134–140. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-134-140>.
21. Surovenko T.N., Glushkova E.F. New look on specific immunotherapy in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;16:134–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-134-140>.
22. Hans B., Stefen Z., Man'a Luz G., Sebastian L.J., Leen G., Joris M. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-894OC>.
23. Kloeffer K.M., DeMore J.P., Vrtis R.F., Swenson C.A., Gaworski K.L., Bork J.A. et al. Effects of montelukast on patients with asthma after experimental inoculation with human rhinovirus 16. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(3):252–257. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2010.11.021>.
24. Han J., Jia Y., Takeda K., Shiraishi Y., Okamoto M., Dakhama A. et al. Montelukast during primary infection prevents airway hyperresponsiveness and inflammation after reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(4):455–463. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1811OC>.
25. 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. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S39100>.
26. 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. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00077205>.
27. Forno E., Lescher R., Strunk R., Weiss S., Fuhlbrigge A., Celedón J.C. Childhood Asthma Management Program Research Group. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):741–749. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.010>.
28. 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. <https://doi.org/10.1002/ppul.24176>.
29. 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. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.640668>.
30. Kim C.K., Callaway Z., Choi J., Kim H.B., Kwon E.M., Chang Y.S. et al. KAPARD Work Group on Asthma Medication Compliance. Multicenter Adherence Study of Asthma Medication for Children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(2):222–230. <https://doi.org/10.4168/aair.2019.11.2.222>.
31. 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. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002314.pub3>.
32. Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs.* 2007;67(6):887–901. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767060-00005>.

Информация об авторах:

Суровенко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, ул. Острякова, д. 2; Tatiana.Surovenko@gmail.com

Жукалина Евгения Федоровна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог поликлинического отделения, Институт иммунологии; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; glushkovaef@gmail.com

Краснова Юлия Николаевна, д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664049, Россия, Иркутск, мкр-н Юбилейный, д. 100; krasnova73@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana N. Surovenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute for Paediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostriakov St., Vladivostok, 690002, Russia; Tatiana.Surovenko@gmail.com

Evgeniya F. Zhukalina, Cand. Sci. (Med.), Allergist/Immunologist of the Outpatient Department, Institute of Immunology, Moscow; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; glushkovaef@gmail.com

Iuliia N. Krasnova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, Microdistrict Yubileyny, Irkutsk, 664049, Russia; krasnova73@mail.ru