

Подходы к терапии бронхиальной астмы у детей: антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Н.Г. Колосова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>, kolosovan@mail.ru

В.Д. Денисова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>, veronikad_91@list.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

Резюме

Астма – распространенное гетерогенное заболевание, часто начинающееся в раннем возрасте и характеризующееся обратимой обструкцией дыхательных путей. Фенотипические различия, существующие у детей с астмой, могут влиять на сопутствующие заболевания и выбор терапии. Несмотря на доступность эффективных лекарств, у многих детей астма не контролируется должным образом, что требует от врача все чаще подходить к терапии с точки зрения персонализированной медицины. Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma – GINA) 2023 г. сохраняет и развивает возрастной подход к верификации диагноза и выбору терапии, который поддерживается в российской национальной программе «Бронхиальная астма у детей» и в российских клинических рекомендациях «Бронхиальная астма». Выделены три возрастные группы пациентов: первых 5 лет жизни, 6–11 лет и 12 лет и старше. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (в частности, монтелукаст) нередко используются в педиатрической практике у детей с бронхиальной астмой. Согласно современным рекомендациям, при легкой интермиттирующей и персистирующей форме бронхиальной астмы альтернативой ингаляционным глюкокортикоидам являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст). Это первая медиатор-специфическая терапия бронхиальной астмы. Наилучшей стратегией в назначении данной группы препаратов является оценка тяжести течения астмы у ребенка, его возраст, наличие сопутствующих заболеваний. В статье на клинических примерах рассматриваются подходы к терапии бронхиальной астмы с использованием монтелукаста. Отсутствие контроля бронхиальной астмы способствует высокой заболеваемости, смертности и росту затрат на лечение, что оправдывает поиск новых терапевтических вариантов для улучшения контроля и снижения риска будущих обострений.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, ступенчатая базисная терапия, коморбидные состояния, аллергический ринит, монтелукаст

Для цитирования: Колосова НГ, Денисова ВД. Подходы к терапии бронхиальной астмы у детей: антагонисты лейкотриеновых рецепторов. *Медицинский совет.* 2023;17(17):102–107. <https://doi.org/10.21518/ms2023-375>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to the treatment of bronchial asthma in children: leukotriene receptor antagonists

Natalia G. Kolosova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>, kolosovan@mail.ru

Veronika D. Denisova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>, veronikad_91@list.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

² Research Clinical Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

Abstract

Asthma is a common heterogeneous disease, which often starts at a young age and has a reversible airway obstruction as its hallmark. Phenotypic differences in children with asthma may influence concomitant diseases and treatment choices. Despite the availability of effective drugs, asthma is poorly controlled in many children, which gives doctors the power to increasingly customize therapy from a personalized medicine perspective. The Global Initiative for Asthma (GINA) 2023 preserves and develops the age-based approach to diagnosis verification and therapy choice, which is supported in the All-Russia national program: Bronchial Asthma in Children and in the national clinical guidelines on bronchial asthma. Three age groups of patients were identified: zero to five years, six to eleven years and 12 years and older. Leukotriene receptor antagonists (in particular, montelukast) are often used in paediatric practice in children with asthma. The current guidelines show that leukotriene receptor antagonists (montelukast) are an alternative to inhaled glucocorticoids in mild, intermittent and persistent asthma. This is the first mediator-specific therapy for bronchial asthma. The best strategy in prescribing this group of drugs is to assess the severity of asthma, age and presence of concomitant diseases in children. The article uses clinical examples to discuss approaches to the asthma treatment with montelukast. The lack of asthma control tools results in high morbidity, mortality and costs of treatment, which justifies the search for new therapeutic options to improve control and reduce the risk of future exacerbations.

Keywords: children, bronchial asthma, stepwise baseline therapy, comorbid conditions, allergic rhinitis, montelukast

For citation: Kolosova NG, Denisova VD. Approaches to the treatment of bronchial asthma in children: leukotriene receptor antagonists. *Meditinskij Sovet*. 2023;17(17):102–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-375>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Астма – самое распространенное хроническое бронхолегочное заболевание у детей. Примерно у половины детей с бронхиальной астмой (БА) симптомы проявляются до 3-летнего возраста [1].

Типичный анамнез ребенка с формирующейся БА описывает повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания и (или) кашля, обусловленные бронхиальной обструкцией, вызванные острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) дыхательных путей, физической активностью или изменениями погоды. Когда симптомы возникают после ОРВИ, детям с БА часто требуется больше времени, чем обычно, чтобы полностью выздороветь. Свистящее дыхание и кашель во время тренировки, смеха или плача, а также приступы, вызванные при отсутствии инфекции, в большей степени будут указывать на диагноз БА [2–4]. Использование бронхолитиков короткого действия улучшает симптомы, что указывает на обратимость бронхиальной обструкции.

Цель терапии БА – достижение и поддержание контроля симптомов БА в течение длительного времени, а также минимизация рисков будущих обострений, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии. Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные факторы риска, фенотипы заболевания, наличие коморбидных заболеваний [2–4].

После подтверждения диагноза лечение БА у детей сосредоточено на трех направлениях: фармакологическое лечение, лечение коморбидных заболеваний и обучение пациента и лиц, осуществляющих уход, важности соблюдения режима лечения и технике использования устройства. Более того, социальные детерминанты здоровья существенно влияют на тяжесть симптомов и ответ на лечение [2, 5].

Несмотря на доступность эффективных лекарств, у многих детей БА не контролируется должным образом [2, 3, 5, 6]. Долгосрочные риски для пациента с плохим контролем включают приступы БА, нарушение развития или ускоренное снижение функции легких, а также побочные эффекты от лечения. Это влияет на качество жизни и повседневную физическую активность, а также явно увеличивает бремя болезней с точки зрения затрат семьи и общества. Дети с БА часто сообщают об ограничениях в деятельности и занятиях спортом (47% детей с БА), ночных пробуждениях из-за астмы (34%) и пропуске занятий в школе (51%) [6].

Избегание триггеров и аллергенов, выявленных в анамнезе и подтвержденных как клинически значимых с помощью кожного теста или специфического иммуноглобулина Е (IgE), может значительно уменьшить симптомы [2, 6, 7].

Фармакотерапия у детей осуществляется на основе оценки тяжести течения заболевания: анамнез частоты, тяжести и длительности приступов удушья и их эквивалентов, объем и эффективность терапии, а также данные физикального и функционального исследования [2, 4, 7]. Глобальная инициатива по лечению и профилактике БА (Global Initiative for Asthma – GINA) 2023 г. сохраняет и развивает возрастной подход к верификации диагноза и выбору терапии, который поддерживается в российской национальной программе «БА у детей» и в российских клинических рекомендациях «БА» [2–4]. Выделены три возрастные группы пациентов: первых 5 лет жизни, 6–11 лет и 12 лет и старше [3].

ПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Патогенетическая основа БА, определяемая как хроническое воспаление, требует назначения базисной (контролирующей) противовоспалительной терапии, в том числе и при интермиттирующем течении заболевания.

К базисной терапии относятся:

- ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС);
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР);
- длительно действующие β_2 -агонисты;
- кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия);
- теофиллины;
- моноклональные антитела к IgE, интерлейкину (ИЛ) 5, ИЛ-4 и ИЛ-13;
- системные глюкокортикоиды;
- аллергенспецифическая иммунотерапия.

Контролирующие препараты принимаются регулярно, ежедневно, длительно с целью поддержания контроля БА и снижения риска обострений [2–4, 7].

ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Российской национальной программой «БА у детей» предлагается 3 ступени терапии в зависимости от тяжести течения (*рисунок*). С момента постановки диагноза пациенту должна быть назначена соответствующая терапия, продолжительность которой определяется тяжестью течения и полученным эффектом. При легкой БА базисная терапия может проводиться в течение 2–3 мес.; при средней тяжести – 6–8 мес.; при тяжелой БА могут назначаться многомесячные курсы базисной терапии с подбором минимальной адекватной дозы [2].

ИГКС относятся к основным базисным препаратам для терапии БА. Начальная доза назначается в соответствии с тяжестью заболевания и при достижении контроля уменьшается до минимальной поддерживающей. При отсутствии эффекта ИГКС более предпочтительно

комбинировать их с другими классами препаратов – длительно действующими β_2 -агонистами, АЛТР, чем увеличить дозу ИГКС [2–5, 7].

При среднетяжелой и тяжелой БА используют комбинации ИГКС с длительно действующими β_2 -агонистами (сальметерол, формотерол), тиатропиума бромидом с 6 лет, медленно высвобождаемыми теофиллинами. При недостаточном контроле с 6 лет применяют инъекции моноклональных антител к IgE (омализумаб), либо ИЛ-5 (меполизумаб), либо ИЛ-4, ИЛ-13 (дупилумаб) (рисунк) [2–4]. Системные глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон) применяют короткими курсами (1–3 дня при обострении среднетяжелой и тяжелой БА) [2].

Хотя рекомендации по лечению БА созданы для стандартизации лечения и снижения неблагоприятных исходов, существует фенотипическая гетерогенность заболевания, требующая персонализированных подходов [2, 8]. Дети раннего возраста чаще имеют многочисленные и разнообразные фенотипические проявления, которые соответствуют различным исходам, однако они не полностью изучены, поэтому остаются значительные пробелы в подходах к лечению. Даже среди маленьких детей, которым требуется лечение ежедневными ингаляциями ИГКС, ответ на лечение непостоянен, возможно, из-за различий в проявлении и (или) персистенции симптомов или других основных

● **Рисунок.** Алгоритм базисной фармакотерапии бронхиальной астмы [2]

● **Figure.** Algorithm for baseline pharmacotherapy of asthma [2]



ИГКС – ингаляционные глюкокортикоиды; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ДД – длительно действующий; ИЛ – интерлейкин.

особенностей воспаления. У многих дошкольников между респираторными вирусными заболеваниями наблюдаются бессимптомные периоды, что поднимает вопрос, оправдана ли ежедневная терапия ИГКС у всех детей, поскольку их введение существенно не изменяет долгосрочное течение заболевания и может способствовать дозозависимому и устойчивому снижению линейного роста у некоторых пациентов [8]. Дети раннего возраста с БА представляют собой гетерогенную группу пациентов со значительной заболеваемостью и необходимостью обращения за медицинской помощью, которых сложно лечить. Первоначальный выбор лекарств и сроки их введения являются спорными, учитывая ограниченное количество исследований. Ни в одном из исследований не оценивалось, как следует принимать решение о лечении маленьких детей с использованием фенотипических характеристик и биомаркеров, а также оценить вероятность улучшения [8].

РОЛЬ АНТАГОНИСТА ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Согласно современным рекомендациям, при легкой интермиттирующей и персистирующей БА альтернативой ИГКС являются АЛТР (монтелукаст) [2, 4, 9]. Это первая медиатор-специфическая терапия БА. Одну из ключевых ролей в патогенезе аллергического воспаления играют лейкотриены. Цистеиниловые лейкотриены, включая LTB₄, LTD₄, LTE₄, образуются воспалительными клетками, такими как тучные клетки, эозинофилы. Основные эффекты заключаются в увеличении сосудистой проницаемости, отеке, продукции слизи со снижением транспорта (мукостаз), привлечении воспалительных клеток (эозинофилов) из кровотока в дыхательные пути. Эозинофилы выделяют воспалительные медиаторы, повреждающие эпителий дыхательных путей, воздействуют на сенсорные нервы, повышая бронхиальную гиперреактивность, что ведет к появлению кашля и (или) обструкции дыхательных путей. Помимо локального действия в дыхательных путях, лейкотриены обладают системными механизмами поддержания Th₂-опосредованных реакций. Воздействием лейкотриенов объясняются тяжелейшие астматические проявления, связанные с ингибированием циклооксигеназы под воздействием нестероидных противовоспалительных препаратов и многократным увеличением синтеза лейкотриенов у лиц с наследственной метаболической аномалией, известной как аспириновая триада, или аспириновая астма. У больных БА повышенный уровень лейкотриенов обнаруживается в плазме, бронхиальном секрете, бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Показана выраженная корреляция уровней LTC₄ и LTD₄, высвобождаемых из стимулированных лейкоцитов *in vitro*, и тяжести БА у детей [10–13].

В России наиболее широко используется АЛТР монтелукаст. Как установлено многочисленными клиническими исследованиями, такие препараты, как монтелукаст, эффективны в улучшении функции легких, контроля БА и качества жизни за счет снижения гиперреактивности дыхательных путей и эозинофилии [11, 12, 14, 15].

Согласно GINA 2021, АЛТР продемонстрировали меньшую эффективность по сравнению с ИГКС [3, 16], поэтому могут рассматриваться только в качестве альтернативной базисной терапии с легкой БА, поскольку ни регулярное, ни интермиттирующее применение АЛТР не снижает частоту обострений, при которых требуются пероральные ГКС [16]. В одном из исследований у детей с легкой БА показана одинаковая эффективность базисной терапии монтелукастом и ИГКС флутиказоном, что, возможно, связано с высокой приверженностью к лечению [14]. Начало действия монтелукаста отмечается уже после приема первой дозы препарата¹.

Приводим типичный клинический пример лечения БА у ребенка 5 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Мальчик, 5 лет, жалобы на возникающий кашель, одышку и свистящие дистанционные хрипы на фоне поллинозиса березы.

В анамнезе: психомоторное развитие по возрасту, профилактические прививки по индивидуальному календарю в связи с частыми ОРВИ с 2 лет, наследственность отягощена по линии матери (БА), аллергоанамнез: выявлена сенсibilизация к пыльце березы.

В 3 года в период начала посещения детского сада – частые обструктивные бронхиты до 4 раз в год на фоне ОРВИ, в 4 года диагностирована БА. В период обострения использовали сальбутамол по назначению врача.

В настоящее время проявлений бронхообструкции нет. Учитывая предстоящее обострение в весенний период, мама ребенка просит дать рекомендации в отношении возможных вариантов базисной терапии БА.

Данные анамнеза позволяют верифицировать диагноз у данного ребенка как atopическую БА легкого течения. В качестве базисной терапии рекомендовано назначение АЛТР монтелукаста в дозировке 4 мг 1 р/сут вечером.

МОНТЕЛУКАСТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

У детей со среднетяжелой и тяжелой БА АЛТР могут назначаться дополнительно к ИГКС при недостаточном контроле [2, 4]. Отмечен отчетливый синергичный эффект при сочетанном применении монтелукаста и ИГКС. Подобная комбинированная терапия тем более целесообразна, что доказано отсутствие влияния ГКС на ингибирование синтеза лейкотриенов у больных БА [11].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Ребенок, 3 года, с жалобами на частый кашель, одышку и свистящие хрипы на фоне ОРВИ и при физической нагрузке.

В анамнезе: психомоторное развитие по возрасту, профилактические прививки по индивидуальному

календарю в связи с частыми ОРВИ с 2 лет, наследственность отягощена по линии матери (БА). Аллергоанамнез: выявлена сенсibilизация к пищевым продуктам (белок коровьего молока), бытовым (клещи домашней пыли) и пыльцевым (ольха, береза) аллергенам.

На первом году жизни проявления пищевой аллергии в виде дерматита, получал симптоматическую терапию. С полутора лет повторные эпизоды бронхиальной обструкции на фоне ОРВИ, с 2 лет – без видимой провокации, установлен диагноз atopической БА средней тяжести. С этого времени получает курсы ИГКС в период обострения в сочетании с бронхолитиками короткого действия. В настоящее время получает будесонид суспензию 500 мкг/сут через небулайзер в течение 3 мес. Несмотря на проводимую терапию, у ребенка сохраняются эпизоды одышки и свистящих хрипов на физическую нагрузку, при смехе и плаче.

В связи с недостаточным контролем БА у данного ребенка необходима коррекция базисной терапии: либо повышение дозы ИГКС (что нежелательно), либо добавление второго контролирующего препарата, что является более предпочтительной стратегией. Учитывая возраст ребенка (3 года), рекомендован альтернативный вариант комбинированной терапии БА – ИГКС + монтелукаст в дозировке 4 мг/сут в вечернее время.

КОГДА МОНТЕЛУКАСТ В ПРИОРИТЕТЕ?

У каждого ребенка наряду с универсальной стратегией необходимо учесть индивидуальные особенности для выбора средств и методов лечения [17], например, учитывая, что эффективность применения АЛТР показана у пациентов с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств [11].

Также актуальна проблема высокой частоты сочетания БА и аллергического ринита (АР), который часто рассматривают как раннюю стадию общего заболевания дыхательных путей. В публикациях неоднократно отмечалось, что АР/риносинусит может являться фактором риска развития и обострений БА. БА в сочетании с АР протекает тяжелее, чем без него: отмечается учащение обострений, регистрируется большее количество эпизодов ночной астмы; пациенты с сочетанной патологией требуют большего объема медикаментозного лечения и чаще госпитализируются, что в конечном счете увеличивает расходы на лечение [2, 18].

Всем пациентам с АР любой степени тяжести рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения АЛТР с целью уменьшения заложенности носа, ринореи, зуда в полости носа, чихания [19–21]. За счет специфического связывания с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами монтелукаст подавляет воспаление слизистой носа и бронхов, спровоцированное аллергеном и неспецифическими триггерами, обладает выраженным противоаллергическим и противовоспалительным действием, эффективен как в подавлении симптомов АР, так и с целью его профилактики. АЛТР несколько уступают по эффективности ГКС (местного, назального

¹ Регистр лекарственных средств России. Монтелукаст (Montelukastum). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/montelukast-2244>.

применения), но неоднократно доказали свою эффективность в качестве как монотерапии, так и комплексной терапии АР² [19, 20, 21].

Пациентам с АР в сочетании с БА рекомендуется рассмотреть возможность назначения АЛТР с целью реализации противоаллергического, противовоспалительного и противоастматического действия³ [19]. Назначение монтелукаста при сочетании АР с БА позволяет контролировать симптомы как АР, так и БА и избегать полипрагмазии [20, 22]. Длительность курсового лечения составляет 1–3 мес. и более. Согласно инструкции к медицинскому применению лекарственного препарата монтелукаст, ограничений по длительности терапии АР нет⁴ [19, 20, 22].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Девочка, 7 лет. Жалобы на блокаду носового дыхания, выделения из носа и чихание.

Анамнез: симптомы АР появились 2 года назад. В апреле-мае появляется слезотечение, зуд, гиперемия конъюнктивы, заложенность носа, затрудненное носовое дыхание. Улучшение наступает при применении антигистаминных препаратов и деконгестантов. В июне симптомы исчезают.

До 3 лет у ребенка наблюдался атопический дерматит, в 5 лет в связи с повторными эпизодами бронхиальной обструкции диагностирована БА средней тяжести, получает флутиказона пропионат 250 мкг/сут. Семейный анамнез: у матери ребенка атопический дерматит.

Объективный статус: кожа чистая, сухая, единичные расчесы. Лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание затруднено, зуд носа, чихание, обильные водянистые выделения. Конъюнктивит гиперемирован, слезотечение, отек век. Частота дыхания 22 в минуту, дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, громкие.

На фоне приема антигистаминных препаратов незначительное улучшение. Применение назальных ИГКС ограничено в связи с носовыми кровотечениями у ребенка.

² US Food and Drug Administration. Updated Information on Leukotriene Inhibitors: Montelukast (Marketed as Singulair), Zafirlukast (Marketed as Accolate), and Zileuton (Marketed as Zylflo and Zylflo CR). Available at: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170111080414/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165489.htm>.

³ Ibid.

⁴ Регистр лекарственных средств России. Монтелукаст (Montelukastum). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/montelukast-2244>.

Учитывая данные анамнеза, сочетание БА и АР, целесообразно назначение второго препарата, который позволит купировать симптомы АР у данного ребенка. Рекомендовано применение монтелукаста в дозировке 5 мг 1 р/сут в вечернее время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Монтелукаст доказал свою эффективность и безопасность, является широко назначаемым препаратом в терапевтических схемах у пациентов с разной степенью тяжести БА, как у взрослых, так и у детей в возрасте старше 2 лет. Монтелукаст (код анатомо-терапевтико-химической классификации – R03DC03) назначается детям в возрасте от 2 до 6 лет по 4 мг (1 жевательная таблетка) 1 р/сут; детям в возрасте от 6 до 15 лет – по 5 мг (1 жевательная таблетка) 1 р/сут; взрослым и детям старше 15 лет – по 10 мг 1 р/сут. Препарат применяют 1 р/сут на ночь после еды. Так как таблетки в оболочке, то прием возможен независимо от приема пищи⁵. Однако GINA 2021 уточняет необходимость учета возможных нейropsychических расстройств при назначении монтелукаста и информирования родителей о нежелательных явлениях (возбуждение, агрессия, депрессия, нарушения сна и др.). Но механизмы, лежащие в основе нейropsychических реакций, связанных с применением монтелукаста, в настоящее время изучены недостаточно, а практическая эффективность препарата отражена в большом количестве работ [3, 23, 24].

Таким образом, программа ведения детей с БА предусматривает комплексный подход с проведением широкого круга мероприятий для достижения стойкой ремиссии и высокого качества жизни у всех пациентов вне зависимости от тяжести заболевания. Отсутствие контроля БА способствует высокой заболеваемости, смертности и росту затрат на лечение, что оправдывает поиск новых терапевтических вариантов для улучшения контроля и снижения риска будущих обострений, учитывающих фенотипические особенности заболевания (например, возраст, наличие коморбидных заболеваний).



Поступила / Received 10.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2023

Принята в печать / Accepted 17.10.2023

⁵ Там же.

Список литературы / References

1. Батошаргалова БЦ, Мизерницкий ЮЛ, Подольная МА. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(4):59–69. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69>.
2. Batozhargalova BT, Mizernitsky YuL, Podolnaya MA. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4):59–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69>.
3. Геппе НА, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ, Малахов АБ, Ревякина ВА. *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики»*. 6-е изд. М.: МедКом-Про; 2021. 228 с.
4. Reddel HK, Yorgancıoğlu A (eds.). *2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 246 p. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.
5. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Геппе НА и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.; 2021. 104 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2.
6. Pijnenburg MW, Baraldi E, Brand PL, Carlsen KH, Eber E, Fischer T et al. Monitoring asthma in children. *Eur Respir J*. 2015;45(4):906–925. <https://doi.org/10.1183/09031936.00088814>.
7. Szeftel SJ, Fitzgerald DA, Adachi Y, Doull IJ, Fischer GB, Fletcher M et al. A worldwide charter for all children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1282–1292. <https://doi.org/10.1002/ppul.24713>.
8. Shipp CL, Gergen PJ, Gern JE, Matsui EC, Guilbert TW. Asthma Management in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(1):9–18. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.10.031>.
9. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, Boehmer SJ, Phipatanakul W, Sheehan WJ et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1608–1618.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.028>.

9. Геппе НА, Кондюрина ЕГ, Ревякина ВА, Малахов АВ, Колосова НГ. Терапия бронхиальной астмы у детей: возрастные аспекты. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(2):113–122. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200928>.
- Geppe NA, Kondiurina EG, Reviakina VA, Malakhov AV, Kolosova NG. Therapy of bronchial asthma in children: age-related aspects. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(2):113–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200928>.
10. Мизерницкий ЮЛ. Антилейкотриены в терапии бронхиальной астмы у детей. Ожидаемые и реальные успехи. *Медицинский совет*. 2014;(14):46–49. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1237/>.
- Mizernitskiy YuL. Antileukotrienes in the treatment of bronchial asthma in children: expected and real success. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(14):46–49. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1237/>.
11. Trinh HKT, Lee SH, Cao TBT, Park HS. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(12):1169–1178. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1670640>.
12. Maroteau C, Espuela-Ortiz A, Herrera-Luis E, Srinivasan S, Carr F, Tavendale R et al. LTA4H rs2660845 association with montelukast response in early and late-onset asthma. *PLoS ONE*. 2021;16(9):e0257396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257396>.
13. Tamada T, Ichinose M. Leukotriene Receptor Antagonists and Antiallergy Drugs. In: Page C, Barnes P (eds.). *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD. Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. 237. Springer, Cham; 2016, pp. 153–169. https://doi.org/10.1007/164_2016_72.
14. 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. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2012.11.005>.
15. Stanford RH, Shah M, Chaudhari SL. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years. *Open Respir Med J*. 2012;6:37–43. <https://doi.org/10.2174/1874306401206010037>.
16. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Ducharme FM. 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>.
17. Колосова НГ, Шахназарова МД. Рациональный подход к терапии бронхиальной астмы у детей: что мы можем сделать для контроля заболевания? *Медицинский совет*. 2020;(1):140–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-140-144>.
- Kolosova NG, Shakhnazarova MD. A rational approach to the treatment of bronchial asthma in children: what can we do to control the disease? *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(1):140–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-140-144>.
18. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
19. Астафьева НГ, Баранов АА, Вишнева ЕА, Дайхес НА, Жестков АВ, Ильина НИ и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 70 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1.
20. Хайтов МР, Намазова-Баранова ЛС, Ильина НИ, Курбачева ОМ, Bachert C, Hellings PW и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *Российский аллергологический журнал*. 2020;17(1):7–22. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
- Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Ilyina NI, Kurbacheva OM, Bachert C, Hellings PW et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(1):7–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
21. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108–352. <https://doi.org/10.1002/alar.22073>.
22. Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Khattiyawittayakun L, Snidvongs K. Leukotriene Receptor Antagonist Addition to H1-Antihistamine Is Effective for Treating Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33(5):591–600. <https://doi.org/10.1177/1945892419844459>.
23. Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD006100. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006100.pub2>.
24. Dixon EG, Rugg-Gunn CE, Sellick V, Sinha IP, Hawcutt DB. Adverse drug reactions of leukotriene receptor antagonists in children with asthma: a systematic review. *BMJ Paediatr Open*. 2021;5(1):e001206. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001206>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; kolosovan@mail.ru

Денисова Вероника Дмитриевна, к.м.н., врач-пульмонолог Университетской детской клинической больницы Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; научный сотрудник отдела педиатрии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, стр. 1; veronikad_91@list.ru

Information about the authors:

Natalia G. Kolosova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases of the Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; kolosovan@mail.ru

Veronika D. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist of the University Children's Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; Researcher of the Department of Pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia; Veronikad_91@list.ru