

УДК 616.248-053.2-08

**ПРОБЛЕМА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ:
ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И НАБЛЮДЕНИЮ, ПРОГНОЗ**

Ю.Л. Мизерницкий

Общность патогенетических механизмов при обструктивных бронхитах и бронхиальной астме у детей раннего и дошкольного возраста даёт веские обоснования для применения монтелукаста в терапии этих детей. Под рецидивирующим бронхитом у детей в России, 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 COVID-19.

Ключевые слова: дети; обструктивный бронхит; бронхообструктивный синдром; бронхиальная астма; антилейкотриены; COVID-19.

**ЖАШ БАЛДАРДЫН БРОНХИАЛДЫК АСТМАСЫНЫН КӨЙГӨЙЛӨРҮ:
ДАРТ АНЫКТОО, ДАРЫЛОО ЖАНА КӨЗӨМӨЛДӨӨ ЖОЛДОРУ, БОЖОМОЛДОР**

Ю.Л. Мизерницкий

Эрте жана мектепке чейинки курактагы балдардын обструктивдүү бронхитинде жана бронхиалдык астмасында патогенетикалык механизмдердин жалпылыгы бул балдардын терапиясында монтелукасты колдонууга жүйөлүү негиз болот. Россияда балдардагы рецидивдик (кайталанма) бронхитинин артында, эреже боюнча, аныкталбаган бронхиалдык астма дарты жашырылган. Чет элдик кесиптештердин тажрыйбасы боюнча курч мүнөздөгү респиратордук инфекция, обструктивдүү бронхит, бронхиалдык астма менен сыркоологон балдарда монтелукасты колдонуунун жогорку натыйжалуулугу далилденген. Монтелукасты балдардын арасындагы курч мүнөздөгү респиратордук инфекциясынын негизинде пайда болуучу обструктивдүү бронхите колдонуу, сезгенүүгө гана каршы эмес, ошондой эле антивирустук, анын ичинде COVID-19га каршы, активдүүлүгүнүн бар экендигине байланыштуу.

Түйүндүү сөздөр: балдар; обструктивдүү бронхит; бронхо-обструктивдүү синдром; бронхиалдык астма; антилейкотриендер; COVID-19.

**THE PROBLEM OF BRONCHIAL ASTHMA IN EARLY CHILDHOOD:
DIAGNOSTICS, APPROACHES TO TREATMENT AND OBSERVATION, FORECAST**

Yu.L. Mizernitsky

The common pathogenic mechanisms in obstructive bronchitis and bronchial asthma in children of preschool and primary school ages give strong support for the use of montelukast in the therapy of these children. There is an underdiagnosed bronchial asthma in children with recurrent bronchitis in Russia. The experience of foreign colleagues has shown the high efficacy of using montelukast in children with asthma provoked by ARI and obstructive bronchitis. The use of montelukast in children with obstructive bronchitis during ARI is justified due to its not only anti-inflammatory, but also antiviral activity, including against COVID-19.

Keywords: children; obstructive bronchitis; broncho-obstructive syndrome; bronchial asthma; antileukotrienes; COVID-19.

Актуальность. Казалось бы, уже полтора-два десятка лет назад были окончательно поставлены точки над «i» в подходах к диагностике бронхиальной астмы у детей раннего возраста [1, 2]. Однако, как показывает практика, раннее установление диагноза (а следовательно, и своевременные успешные лечебно-оздоровительные мероприятия и благоприятный прогноз) стало вступать в конфликт с невозможностью снять диагноз в подростковом возрасте, что ограничивает пути профессионального выбора, влияет на качество жизни. И вот вместо коррекции законодательства, врачи вынуждены изощряться, как бы астму не назвать «астмой», придумывать разные фенотипы (вирус-индуцированная астма), вспоминать давно ушедший в прошлое диагноз «рецидивирующий обструктивный бронхит», а то и вовсе ОРЗ с астматическим компонентом. Однако все эти попытки спрятаться от истины, затрудняют назначение «прописанных для астмы» лекарств, ухудшают прогноз, ведут к формированию действительно тяжёлых форм заболевания. Это не только не дальновидно, но и вредно!

В то же время раннее начало систематического лечения, расширение показаний к назначению таких лекарственных средств для лечения легкой бронхиальной астмы, как монтелукаст, могло бы дать существенный положительный эффект, поскольку патогенетически абсолютно обоснованно [3].

Лейкотриены участвуют в воспалительном процессе в качестве медиаторов независимо от того, чем тот инициирован – инфекцией, аллергией, другими повреждающими неспецифическими воздействиями (холод, тепло, раздражители и токсиканты, изменение pH), ведущими к нестабильности и разрушению клеточных мембран, а следовательно, и 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 отёк, 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 типа воспаления за счёт 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, где 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 острой респираторной инфекцией (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, обладает бронхорасширяющим эффектом, 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 значимый эффект монтелукаста в уменьшении частоты, тяжести и длительности постинфекционного кашля, улучшении качества жизни пациентов. При этом не зафиксировано ни одного серьезного побочного эффекта [17].

В настоящее время монтелукаст официально разрешён к применению у детей с возраста 2-х 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 ОРВИ само по себе 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 вообще, как правило, скрывается

своевременно нераспознанная бронхиальная астма [21]. За рубежом уже накоплен достаточный опыт применения монтелукаста при рецидивирующем обструктивном бронхите (а другими словами при бронхиальной астме, провоцируемой ОРВИ) у детей раннего и дошкольного возраста. Хотя в России в показаниях к применению монтелукаста не указана возможность его применения при рецидивирующем обструктивном бронхите, есть все основания полагать, что таковое может быть показанным и будет эффективным. Более того, применение монтелукаста как раз может предупреждать у этих детей формирование бронхиальной астмы, тяжёлых её 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 всё более или менее понятно, то при интерпретации клинической картины, мы, как обычно, сталкиваемся с неравнозначной трактовкой терминов. То, что за рубежом давно уже обозначается, как бронхиальная астма, провоцируемая ОРВИ (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, бронхиальная астма 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 – необходимо изыскивать средства на субсидирование их лечения; статистикам – портятся отчётные показатели; родителям – доставляют огорчения в связи с ограничениями к занятиям ребенка большим спортом и выбору в будущем специальности. Действительно, установив ребенку диагноз Бронхиальная астма 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) [22], и следовало бы лишь обозначить, что болезнь, имевшая место в первые годы жизни, давно находится в ремиссии и не может служить ограничением для профессионального выбора. Но ведомственные ограничения оказываются совершенно непреодолимым препятствием. Сколько бы практикующие врачи ни обсуждали в своём сообществе необходимость при определении профессиональных ограничений исходить не из диагноза, а из степени функциональной и социальной недостаточности [23], «воз и ныне там», застарелые инструкции «непрошибаемы» и «непоколебимы». Хотя, следует признать, что после многих лет борьбы критерии инвалидности в России всё же удалось привести к международным стандартам, и теперь диагноз не важен. Определяющим при назначении инвалидности является наличествующая степень функциональной и социальной недостаточности.

Вышеизложенное лишней 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 интересными и перспективными являются сообщения американских, итальянских и китайских ученых, выявивших, независимо друг от друга, возможное противовирусное действие монтелукаста. Ингибируя экспрессию цитокинов и хемокинов в активированных макрофагах (M2 фенотипа), монтелукаст может снижать вероятность развития цитокинового шторма при инфекции COVID-19 [24]. Ахиллесовой пятой COVID-19 является 3CLpro – 3-химотрипсин-подобная протеаза, активизирующая репликацию вируса. Монтелукаст подходит к структуре этого фермента, как ключ к замку [25] и полностью блокирует его, оказывая тем самым прямое противовирусное действие на COVID-19 [24, 26]. Эта

сенсационная находка возможной прямой противовирусной активности монтелукаста наряду с его противовоспалительным (антилейкотриеновым) действием в отношении нового коронавируса открывает новые перспективы его применения, что, однако, требует дальнейших исследований.

С учетом изложенного, общность патогенетических механизмов при обструктивных бронхитах и бронхиальной астме у детей раннего и дошкольного возраста даёт веские основания для применения монтелукаста в терапии 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 COVID-19.

Литература

1. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма / Ю.Л. Мизерницкий; под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого // Хронические заболевания легких у детей. М.: Практика, 2011. С. 149–168.
2. Мизерницкий Ю.Л. Ключевые подходы к терапии бронхиальной астмы у детей на современном этапе / Ю.Л. Мизерницкий // Consilium Medicum. Педиатрия. 2014. № 4. С. 25–27.
3. Мизерницкий Ю.Л. Антилейкотриеновые препараты в современной терапии бронхиальной астмы у детей / Ю.Л. Мизерницкий // Медицинский совет. 2020; 1: 134–138. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-134-138.
4. Мизерницкий Ю.Л. Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике / Ю.Л. Мизерницкий, Ш.А. Сулайманов // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (4): 128–132. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132.
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд. М.: Оригинал-макет, 2017. 60 с.

6. Kendig's disorders of the respiratory tract in children. 9th ed. USA: Saunders Elsevier, 2019. 4572 p.
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. Тактика ведения рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей / Т.А. Руженцова, Н.А. Мешкова, Е.А. Шушакова // *Лечащий врач.* 2019; 10: DOI: 10.26295/OS.2019.79.45.003.
9. Царев С.В. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика / С.В. Царев // *Эффективная фармако-терапия.* 2015; 20: 26–30.
10. Горячкина Л.А. Роль антилейкотриеновых препаратов в терапии бронхиальной астмы / Л.А. Горячкина, А.Ю. Насунова // *Consilium Medicum.* 2014; 3: 9–13.
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., Katsunuma 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 // *AllergolInt.* 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 non-asthmatic 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 F., 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 / Ж.В. Антонович // *Семейный доктор.* 2020. № 3. С. 32–37.
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., Brod-lie 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. Что скрывается за диагнозом «Рецидивирующий бронхит» у детей? / Ю.Л. Мизерницкий, А.Д. Царегородцев // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии.* 2003. № 6. С. 31–33.
22. Мизерницкий Ю.Л. У ребенка бронхиальная астма! – Как и когда можно снять диагноз? / Ю.Л. Мизерницкий, С.Э. Дьякова, П.П. Захаров [и др.] // *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения.* М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019. Вып. 19. С. 130–137.
23. Гусякова Р.П. Экспертиза бронхиальной астмы у подростков и юношей призывного возраста (метод. письмо МЗ Респ. Татарстан) / Р.П. Гусякова, М.М. Нагаев, В.И. Ильинский [и др.]. Казань, 2008. 20 с.
24. Lin Y.-C., Huange M.-Y., Lee M.-S., Hsieh C.-C., Kuoh H.-F., Kuofi C.-H., Hungbcjkl C.-H. Effects of montelukast on M2-related cytokine and chemokine in M2 macrophages // *J Microbiol Immunol Infect.* 2018; 51 (1): 18–26. DOI: org/10.1016/j.jmii.2016.04.005.
25. 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.
26. 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.jpaha.2020.03.009.