

Союз педиатров России
Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
Российское респираторное общество
Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов
Российское общество ринологов

**Применение антилейкотриеновых препаратов в лечении
аллергических болезней дыхательных путей**

Методические рекомендации

*Для специалистов педиатров, аллергологов-иммунологов, оториноларингологов,
и врачей общей практики*

Москва - 2024

РАБОЧАЯ ГРУППА

- **Авдеев Сергей Николаевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, директор клиники пульмонологии и респираторной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрав России, заведующий клиническим отделом ФГУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, главный пульмонолог МЗ РФ, г. Москва
- **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, паст-президент ЕРА/UNEPSA, президент Союза педиатров России, г. Москва
- **Ильина Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, г. Москва
- **Вишнева Елена Александровна**, д.м.н., заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, пресс-секретарь Союза педиатров России, г. Москва
- **Зырянов Сергей Кенсаринвич**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов», заместитель главного врача по терапии ГКБ № 24 Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ), г. Москва
- **Каркашадзе Георгий Арчилович**, к.м.н., заведующий отделом развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского», член Союза педиатров России, г. Москва
- **Карнеева Ольга Витальевна**, д.м.н., профессор, заместитель директора по учебной и научной работе Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии ФМБА России, профессор кафедры оториноларингологии ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва
- **Карпищенко Сергей Анатольевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург
- **Карпова Елена Петровна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской оториноларингологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России г. Москва
- **Косяков Сергей Яковлевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования» г. Москва

- **Кукес Илья Владимирович**, к. м. н., клинический фармаколог, руководитель научно-клинического отдела Международной ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов, научный сотрудник НИИР им. В.А. Насоновой, г. Москва
- **Курбачева Оксана Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением № 85 бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), Москва
- **Лопатин Андрей Станиславович**, д.м.н., профессор, Президент Российского общества ринологов, г. Москва
- **Ненашева Наталья Михайловна**, д. м. н., профессор, заведующий кафедры аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава, г. Москва
- **Новик Геннадий Айзикович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине в Северо-Западном федеральном округе, вице-президент Союза педиатров России, Санкт-Петербург
- **Шиленкова Виктория Викторовна**, д.м.н., профессор, Генеральный секретарь Российского общества ринологов, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль
- **Устинова Наталия Вячеславовна**, д.м.н., заведующая отделом социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского», член Союза педиатров России, Москва

Оглавление

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
МЕТОДОЛОГИЯ	7
ГЛАВА 1. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	9
1.1 Эпидемиология	9
<i>Аллергический ринит</i>	9
<i>Бронхиальная астма</i>	11
1.2 Этиология и патогенез	13
<i>Аллергический ринит</i>	13
<i>Бронхиальная астма</i>	15
1.3 Феномен системного воспаления при аллергических заболеваниях	19
1.4 Когнитивные, эмоциональные и поведенческие особенности у пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей	21
ГЛАВА 2. МЕСТО АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДАХ К ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	24
2.1. Общая характеристика класса антилейкотриеновых препаратов	24
2.2. Современный взгляд на фармакотерапию аллергического ринита: роль и место АЛТР .25	
2.3. Современный взгляд на фармакотерапию БА: роль и место АЛТР	29
2.4. Новые возможности контроля, оценки эффективности и безопасности фармакотерапии аллергического ринита и бронхиальной астмы с позиции клинической фармакологии	35
ГЛАВА 3. МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ СТРАТЕГИЯ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА/БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	38
3.1. АР, БА и другие болезни верхних дыхательных путей и ЛОР-органов	38
<i>Гипертрофия глоточной миндалины</i>	39
<i>Синдром обструктивного апноэ сна</i>	42
<i>Полипозный риносинусит</i>	44
<i>Экссудативный средний отит</i>	46
<i>Стратегия и тактика ведения пациентов</i>	48
3.2. Особенности применения класса АЛТР. Мифы и факты	49
1. <i>АЛТР и нежелательные явления</i>	49
2. <i>АЛТР у пациентов с нейropsихиатрическими отклонениями и нарушениями нейроразвития</i>	52
3. <i>АЛТР и вакцинация</i>	53
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	55
Список литературы	60

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

АГП – антигистаминные препараты (неседативные, второго поколения)

АЛТР – антилейкотриеновые препараты

АР – аллергический ринит

АтД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

ГГМ – гипертрофия глоточной миндалины

ГКС – глюкокортикостероиды (кортикостероиды для системного применения)

ГЭР – гастроэзофагельный рефлюкс

ДДБА – длительно действующий β 2-агонист

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды (ингаляционные кортикостероиды)

ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды

КДБА – коротко действующий β 2-агонист

РАС – расстройство аутистического спектра

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

ПРС – полипозный риносинусит

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

ЭСО – экссудативный средний отит

IL – интерлейкин

ILC2 - врожденные лимфоидные клетки 2 типа

LT – лейкотриены

CysLT1 – цистеиниловый рецептор LT1

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия активно изучается класс блокаторов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), способствующий подавлению хронического аллергического воспаления у пациентов с аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей. Эксперты отмечают, что в практической медицине специалисты продолжают задавать вопросы в отношении особенностей применения этого класса препаратов у пациентов с аллергическим ринитом и/или бронхиальной астмой. В настоящем руководстве представлены современные подходы к использованию блокаторов лейкотриеновых рецепторов в лечении аллергического ринита, бронхиальной астмы и сопутствующих заболеваний.

МЕТОДОЛОГИЯ

Для составления методических рекомендаций были проанализированы результаты клинических и лабораторных исследований, научные статьи, систематические обзоры, различные национальные руководства и методические рекомендации. Кроме того, учитывались согласительные документы таких международных профессиональных ассоциаций, как Американская академия аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, AAAAI), Всемирная организация аллергии (World Allergy Organization, WAO), Европейская ассоциация аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), Европейское и международное ринологические общества (European and International Rhinologic Societies). В анализ включалась научная литература только на английском и русском языках. Для поиска публикаций использованы базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed, а также Кокрейновская библиотека. Для изучения доказательств использовались обзоры опубликованных метаанализов и систематические обзоры с таблицами доказательств, глубина поиска составила 25 лет.

В анализ включались статьи и публикации, оценивающие эффективность (включая переносимость и вопросы безопасности) использования блокаторов лейкотриеновых рецепторов в лечении аллергического ринита, бронхиальной астмы и таких распространенных сопутствующих заболеваний как гипертрофия глоточной миндалины, синдром обструктивного апноэ сна, полипозный риносинусит и экссудативный средний отит (включая исследования по применению вне зарегистрированных в РФ показаний).

Все источники информации оценены группой экспертов Союза педиатров России, Российской Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, Российского общества ринологов, а также дополнительно — независимыми экспертами. Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателями и членами рабочей группы. Каждый пункт

обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в руководство регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

В окончательной редакции при формулировании рекомендаций учитывали следующие условия:

- наличие убедительных данных для рекомендации вмешательства в клинической практике;
- наличие убедительных данных против применения вмешательства в клинической практике или отсутствие данных об эффективности его использования;
- наличие данных о возможном применении вмешательства в клинической практике при определенных условиях или под особым контролем.

ГЛАВА 1. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

1.1 Эпидемиология

Аллергический ринит

Аллергический ринит (АР) – IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки полости носа, развивающееся при воздействии аллергенов и характеризующееся наличием как минимум двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, отделяемое из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа. Симптомы, в зависимости от экспозиции аллергена, могут беспокоить пациента в течение нескольких часов ежедневно либо отмечаться лишь эпизодически [1–3].

Аллергическим ринитом (АР) страдает около 400 млн. человек во всем мире. Примерно в 80% случаев симптоматика АР развивается в возрасте до 20 лет, далее заболеваемость несколько нарастает среди лиц в возрасте 20–40 лет, а затем постепенно уменьшается [4]. При этом, по данным отдельных исследователей, частота встречаемости АР у детей в первые 5 лет жизни достигает 17%, а пик постановки диагноза приходится на 24 - 29 мес жизни (2,5%) [4]. Доказано, что в детском возрасте распространенность АР выше среди мальчиков, а к подростковому возрасту – среди девочек [4].

Данные о распространенности АР в разных странах значительно варьируют, составляя от 5% до 50%, что обусловлено целым рядом причин. С одной стороны, такие колебания наблюдаются вследствие различий протоколов и методик, а также возраста участников в исследованиях, с другой – определенную роль играют климатические особенности, загрязненность воздуха и другие региональные факторы. Однако, в целом, за последние десятилетия наблюдается рост числа случаев АР [5].

Распространенность АР в России составляет, по данным разных авторов, 10–24%, чаще всего болезнь диагностируется в детском возрасте, однако, взрослые также подвержены данной патологии [2]. В 2022 г в Российской

Федерации заболеваемость аллергическим ринитом у детей от 0 до 14 лет в РФ составляла 159,7 на 100 тыс. соответствующего детского населения. Наиболее высокие показатели отмечены в Южном федеральном округе (199,0 на 100 тыс. детского населения) [6]. В подростковом периоде продолжается прогрессивное нарастание распространенности АР: по данным на 2022 г. заболеваемость в возрастной группе 15–17 лет составила 267,2 на 100 тыс. соответствующего населения. В структуре регионов также лидирует Южный федеральный округ - 399,1 на 100 тыс. соответствующего населения [7].

Исследование, проведенное согласно протоколу Глобальной сети по аллергии и астме в Европе (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN) с участием России в 2008–2009 гг., показало, что распространенность симптомов АР у подростков 15–18 лет достигает 34,2%. При углубленном обследовании в 10,4% случаев диагноз АР был подтвержден: у 10,8 % детей, имевших симптомы по итогам опроса и у 9,7 % подростков, не указавших на данные проявления [8; 9]. В то же время, по данным Минздрава России, в 2008 г. общая заболеваемость АР подростков 15–17 лет составляла 0,6%, при этом, даже к настоящему времени (2022 г.) показатель составляет 0,88% на (879,9 на 100 тыс. соответствующего населения), что, несмотря на некоторый рост, свидетельствует о сохранении тенденции к гиподиагностике болезни [9].

Столь низкие цифры официальной статистики, фиксирующей случаи по обращаемости, вполне закономерны: показано, что для аллергического ринита характерен низкий уровень обращаемости пациентов на ранних стадиях заболевания. Так, в клинической практике у пациентов детского возраста не редки ситуации, когда ребенок длительно наблюдается по поводу повторных респираторных инфекций, рецидивирующего аденоидита, приобретающего в дальнейшем хроническое течение. У взрослых пациентов также могут пройти годы от появления первых симптомов, потребовавших приема симптоматических лекарственных средств, причем обычно – в режиме самолечения, до постановки диагноза АР и назначения адекватной, в том числе патогенетической терапии.

Все это обуславливает позднюю диагностику АР и последующие риски развития осложнений заболевания [2].

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) - гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [10].

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний во всем мире. По имеющимся данным, в 2019 г. число больных составило 262 млн человек. Кроме того, было зарегистрировано 461 000 случаев летального исхода [11]. Во всем мире бронхиальная астма занимает 24-е место среди ведущих причин жизни с инвалидностью. Данный диагноз находится на 34-м месте по показателю DALY (Disability-adjusted life year - годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) [12].

В 2021 г. в США БА страдали 20,29 млн. взрослых (8%) и 4,68 млн. (6,5%) детей: из них в возрасте от 0 до 4 лет – 1,9% детей, от 5 до 14 лет – 7,7%, и от 15 до 17 лет – 8,1%; показатель смертности от астмы среди детей составил 2,0 % (145 пациентов) [13].

В Российской Федерации, по данным эпидемиологического исследования, распространенность бронхиальной астмы среди взрослого населения составляет, в среднем, 6,9% [14]. В детском возрасте этот показатель варьирует от 5,6 до 12% [15]. При этом, по данным официальной статистики, заболеваемость в возрасте от 0 до 14 лет в РФ составила 91 на 100 тыс. детского населения в 2022 г. Наиболее высокие показатели отмечены в Сибирском федеральном округе (127,1 на 100 тыс. детского населения) [6]. По данным на 2022 г., заболеваемость среди подростков 15–17 лет - 164,2 на 100 тыс. соответств. населения. В структуре регионов особое место занимает Уральский федеральный округ, в котором

регистрируется максимальное число впервые выявленных случаев (218,5 на 100 тыс. соотв. населения) [7]. В целом, в России в 2022 г. наблюдаются 1,591 млн. пациентов с диагнозом БА (1,1% населения), из них подростки 15-17 лет – 84 тыс., дети от 0 до 14 лет – 229 тыс., то есть всего 313 000 детей (1% детского населения) страдают БА в современной России.

В мире около 1 000 человек в день умирают от осложнений БА, при этом, большинство таких нежелательных исходов возможно предотвратить. Риск смертельного исхода особенно повышен у пациентов, не получающих адекватного лечения, в отсутствии приверженности назначенной терапии, либо при неправильном использовании лекарственных средств, облегчающих симптоматику, когда вместо регулярной базисной терапии / применения комбинированного препарата «по потребности» бесконтрольно используются коротко действующие бета-2-агонисты без противовоспалительного компонента [12]. Особую группу пациентов, требующих внимания в этом отношении, составляют подростки и молодые взрослые.

Заболеваемость и распространенность аллергического ринита и бронхиальной астмы среди детей и взрослых демонстрирует прогрессивный рост как в мире, так и в Российской Федерации. Однако, сохраняется тенденция к гиподиагностике аллергических болезней, вследствие целого ряда причин, включая неспецифичность проявлений БА и АР. Различия в показателях РФ и США, а также по другим регионам, свидетельствуют не о различиях заболеваемости, а скорее о несовершенстве регистрации случаев.

Остро назрела потребность совершенствования подходов к ранней диагностике данных заболеваний и их осложнений, своевременной инициации терапии, профилактики обострений - основанных на холистических принципах: полидисциплинарности, персонифицированности, прецизионности, партисипативности. Прогрессивность медицины сегодняшнего дня – в точном прогнозировании траектории патологического процесса в целях реализации полного объема превентивных мероприятий, способных обеспечить здоровое

развитие в детстве и предотвратить формирование патологических отклонений во взрослом возрасте.

1.2 Этиология и патогенез

Аллергический ринит

При аллергическом рините воздействие сенсibilизирующего (причинно-значимого) аллергена вызывает IgE-обусловленное воспаление слизистой оболочки носа, проявляющееся такими симптомами как чихание, зуд, ринорея или заложенность носа [2].

Аллергическая реакция развивается в сенсibilизированном организме при повторном контакте с аллергеном. Чаще всего АР формируется по механизму гиперчувствительности I типа - аллергической реакции, опосредованной IgE антителами в ответ на аллергены. Этот процесс сопровождается развитием воспаления, повреждением тканей и появлением клинических симптомов [16].

Реакции немедленного типа (IgE-зависимого, анафилактического, атопического) характеризуются образованием при первом контакте с аллергеном специфических белков — IgE антител, которые фиксируются на поверхности тучных клеток в различных органах. Такое состояние называется сенсibilизация — повышение чувствительности к конкретному аллергену. В большинстве случаев у одного пациента имеется сенсibilизация одновременно к нескольким аллергенам, относящимся к разным группам. При повторном контакте сенсibilизированного организма с причинным аллергеном происходит развитие IgE-зависимого воспаления в слизистой оболочке полости носа, обуславливающее появление симптомов.

В течение первых минут после воздействия причинно-значимого агента (ранняя фаза аллергической реакции) происходит активация тучных клеток и базофилов, дегрануляция и выделение медиаторов воспаления (гистамина, триптазы, простагландина D₂, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов) [2].

Реакции гиперчувствительности I типа развиваются быстро, обычно в течение 20 мин после воздействия аллергена. Они характеризуются активацией тучных и воспалительных клеток, а также инфильтрацией их в ткани. Иммуный ответ при АР можно разделить на две фазы: раннюю и позднюю. Ранняя начинается в течение 20 минут после контакта с причинно-значимыми аллергенами. Антигенпрезентирующие клетки, такие как дендритные клетки, на поверхности слизистой оболочки поглощают, обрабатывают и представляют пептиды аллергенов на молекуле главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II. В последующем формируется каскад реакций различных цитокинов, что приводит к активации тучных клеток [4].

Через 4–6 часов воздействия аллергена наступает поздняя фаза аллергического ответа. В этот период воспаление слизистой оболочки носа сопровождается миграцией и активацией различных воспалительных клеток, таких как Т-клетки, эозинофилы, базофилы, нейтрофилы и моноциты [16]. В результате действия медиаторов повышается сосудистая проницаемость, увеличивается продукция слизи, сокращается гладкая мускулатура, возникают острые симптомы аллергических болезней: зуд глаз, кожи, носа, гиперемия, отек, чихание, водянистые выделения из носа. Спустя 4–6 часов после воздействия причинно-значимого аллергена также происходит изменение кровотока и экспрессия молекул клеточной адгезии на эндотелии и лейкоцитах. Кроме того, завершается инфильтрация тканей клетками аллергического воспаления — базофилами, эозинофилами, Т-лимфоцитами, тучными клетками.

В результате происходит формирование хронического аллергического воспаления, одним из клинических проявлений которого является неспецифическая тканевая гиперреактивность. Неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа у пациентов с АР реализуется повышенной чувствительностью к разнообразным раздражающим воздействиям (резкие запахи, изменение температуры окружающей среды и т. п.). В основе проявлений неспецифической тканевой гиперреактивности также могут лежать конституциональные особенности, изменение рецепторной чувствительности к

медиаторам и раздражающим стимулам, нарушение рефлекторных реакций, сосудистые и микроциркуляторные изменения. Характерными симптомами становятся назальная гиперреактивность и обструкция, гипо- и аносмия [2].

В зависимости от причинно-значимого аллергена и характера течения болезни, выделяют сезонный (поллиноз, часто сочетающийся с аллергическим конъюнктивитом) и круглогодичный аллергический ринит.

Таким образом, аллергический ринит имеет многоступенчатый патогенетический механизм, который в последующем приводит к развитию хронического воспаления и неспецифической тканевой гиперреактивности. Своевременная адекватная медикаментозная терапия в большинстве случаев позволяет предотвратить развитие осложнений данного заболевания.

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) характеризуется хроническим течением, обусловленным характерным иммунным воспалением дыхательных путей, клинически проявляющимся варьирующими респираторными симптомами - свистящими хрипами, одышкой, заложенностью в груди и кашлем. Симптомы варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с обструкцией дыхательных путей [10].

Мультифакториальность патогенеза БА обусловлена вкладом различных факторов, как наследственных, так и эпигенетических, реализуемых при множественном внешнем – экспосомальном, воздействии. В сложном и все еще до конца неизвестном механизме участвуют генетические факторы, клетки врожденного и адаптивного иммунитета, эпителиальный барьер, цитокины и хемокины, нейротрансмиттеры и многие другие клеточные и медиаторные элементы, формирующие разные фенотипы и эндотипы болезни.

На основании иммуновоспалительного механизма выделяют эндотипы с высоким Т2-воспалением (Т2-астма), низким Т2-воспалением (неТ2-астма) и смешанные, которые могут иметь общие генетические, эпигенетические,

метаболические, нейрогенные и ремоделирующие характеристики. В соответствии с этой концепцией, в основе аллергической БА, поздней эозинофильной БА, аспириин-индуцированном респираторном заболевании, лежит преимущественно Т2-эозинофильное воспаление с преобладающим участием цитокинов Т2-профиля (IL-4, 5 и 13), тогда как воспалительную основу БА, ассоциированной с ожирением, БА курильщиков и БА с очень поздним дебютом составляет неТ2-воспаление, а нейтрофильное или малогранулоцитарное воспаление.

В настоящее время выделяют несколько фенотипов бронхиальной астмы, и прежде всего, это необходимо для подбора таргетной терапии и персонализированных методов профилактики и лечения [10; 17].

- Аллергическая БА: для данного фенотипа характерно раннее начало, обычно в детском возрасте. Нередко существует коморбидность с другими аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у самого пациента или его родственников. Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление дыхательных путей. Эта категория пациентов обычно хорошо отвечает на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС).
- Неаллергическая БА: этот фенотип встречается преимущественно у взрослых и обычно не связан с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у пациентов может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления больные с неаллергической астмой нередко могут не отвечать на терапию ИГКС.
- БА с поздним дебютом: установлено, что у некоторых пациентов, особенно женщин, астма развивается впервые уже во взрослом возрасте. Эти пациенты чаще не имеют аллергии и, как правило, являются относительно рефрактерными к терапии ГКС или им требуются более высокие дозы препаратов.

- БА у пациентов с ожирением: пациенты с ожирением и БА часто имеют выраженные респираторные симптомы. Только в редких случаях у них может наблюдаться сопутствующее эозинофильное воспаление.

Также отдельно описывают фенотип БА, характеризующийся фиксированной обструкцией дыхательных путей, который, по всей вероятности, обусловлен ремоделированием бронхиальной стенки и чаще всего встречается у пациентов с длительным анамнезом БА.

Отдельную категорию больных БА составляют *пациенты с трудной для достижения контроля над симптомами*. Среди них больные с тяжелой формой БА, а также пациенты, не достигающие контроля вследствие различных причин (неблагоприятных модифицируемых факторов): неправильной техники ингаляции, плохой приверженности терапии, курения или сопутствующих заболеваний, а также при неправильном диагнозе.

Тяжелая БА у отдельных больных трудно поддается лечению и означает заболевание, которое остается неконтролируемым, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается при снижении объема терапии 5 степени. Большая часть пациентов с тяжелой БА относится к Т2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей, в формировании которого участвуют Th2-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2), генерирующие цитокины Т2-профиля: IL 4, 5 и 13.

Доминирование Т2-иммунного ответа в нижних дыхательных путях составляет основу патогенеза в большинстве случаев БА. Повторное воздействие триггеров у генетически предрасположенных лиц индуцирует Th2 и продукцию цитокинов 2-го типа, которые могут также продуцироваться альтернативными механизмами с ILC2. Патогены, включая бактерии, вирусы и грибки, а также аллергены и поллютанты, могут вызывать повреждение эпителия, приводя к повышенной экспрессии и высвобождению аларминов: IL-25 и 33, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), стимулирующих ILC2 и пролиферацию Th2, приводя в конечном итоге к развитию эозинофильного воспаления в

слизистой оболочке дыхательных путей. Инфильтрация бронхиальной стенки активированными эозинофилами опосредует повреждение эпителия дыхательных путей у больных БА.

Еще один механизм воспаления при БА и АР реализуется с участием цистеиниловых лейкотриенов (CysLT) (LTC₄, LTD₄, LTE₄), обладающих выраженными провоспалительными и бронхоконстрикторными свойствами, которые образуются в результате обмена арахидоновой кислоты по 5-липоксигеназному (5-LO) пути из фосфолипидов клеточной мембраны под действием фосфолипазы А₂. CysLT генерируются эозинофилами, базофилами, тучными клетками, макрофагами и миелоидными дендритными клетками.

CysLT активируют по крайней мере два типа рецепторов на гладкомышечных клетках, индуцируя их сокращение, а также на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость сосудов в 100 раз эффективнее, чем гистамин. Кроме того, эти медиаторы усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, способствуя развитию субэпителиального фиброза. На фоне персистирующего эозинофильного воспаления происходит постепенное повреждение эпителия, морфологически это проявляется гиперплазией бокаловидных клеток с последующей гиперпродукцией слизи, а также спазмом и гипертрофией гладких мышц [18]. Постепенно все это приводит к ремоделированию дыхательных путей [10; 17].

Пациенты могут иметь бронхиальную астму с высоким уровнем Th2 на ранней стадии, а в последующем - с низким или наоборот. Кроме того, возможен изначально комбинированный вариант, в котором реализуются одновременно оба механизма. Результаты последних исследований позволяют предположить, что некоторые независимые от воспаления процессы также связаны с прогрессированием данной патологии. Так, показано, что протеинкиназы, адаптерные белки и другие молекулы также вовлечены в процесс патогенеза [19]. Такой комплексный механизм формирования заболевания способствует наличию

определенных сложностей при выборе терапии, а также обосновывает необходимость персонализированного подхода к каждому пациенту.

Таким образом, бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, в основе которого – комплексный патогенетический механизм. Многофакторность БА исключает универсальный подход к ведению пациентов и требует персонализированного подбора терапии.

1.3 Феномен системного воспаления при аллергических заболеваниях

Присутствие антигена, запускающего каскад клеточных и гуморальных реакций, является первичным фактором активации иммунного ответа. Определены два основных типа иммунного ответа: Th1 и Th2. При этом, активация одного непременно приводит к супрессии другого: так, γ -интерферон, вырабатываемый Th1, блокирует пролиферацию Th2 и Th17, вместе с тем IL-12 и 18, вырабатываемые фагоцитами, стимулируют Th1. При этом, IL-10, продуцируемый Th2, блокирует продукцию цитокинов в Th1, а IL-13 – в макрофагах [20].

Ключевую роль в реализации T2 иммунного ответа играет IL-4, инициирующий дифференцировку T-клеток в подтип Th2 и выработку соответствующих цитокинов и хемокинов - IL-5, 9, 13, TARC и экзотоксины, а также дифференцировку B-клеток для последующей выработки IgE. Важную роль в развитии T2 иммунного ответа играет IL-13, имеющий сходный общий рецептор, IL-4Ra, экспрессирующийся как на гемопоэтических, так и негемопоэтических клетках. Отличия в реализации эффектов состоит в участии IL-13 в развитии воспаления, а также в регуляции гиперплазии бокаловидных клеток и сокращения гладкой мускулатуры.

В целом, IL-4, 5 и 13 способствуют развитию эозинофилии в тканях и периферической крови, характерной для T2 воспаления. Значимым эозинофильным цитокином, отвечающим за их созревание и дифференцировку в костном мозге, а также мобилизацию и миграцию в кровотоки является IL-5.

Рецептор IL-5R α широко представлен на эозинофилах и их предшественниках, а также на базофилах [21].

IL-4 и 13 стимулируют миграцию эозинофилов из периферической крови в очаг воспаления посредством активации таких факторов, как IL-5 и эозинофильных хемокинов (например, эотаксин 1), при этом, синергия данных факторов способствует индукции развития выраженной эозинофилии в крови и в дальнейшем в тканях.

При повреждении эпителия или его контакте с аллергеном начинается продукция так называемых «эпителиальных цитокинов»: IL-25, 33 и тимического стромального лимфопоэтина (TSLP). Они воздействуют на клетки врожденного иммунитета (прежде всего, на лимфоциты и тучные клетки), стимулируя выработку IL-4, 5 и 13, тем самым, запуская работу иммунной системы по T2 пути. В частности, IL-33 является «алармином» - сигнальным пептидом повреждения клеток или тканей. Он стимулирует дифференцировку наивных T-лимфоцитов в Th2, а также активирует уже существующие клетки [22; 23].

Синергизм IL-25 и 33 значительно повышает концентрацию IL-5, 13 за счет воздействия на клетки лимфоидного ряда; тимический стромальный лимфопоэтин способствует выработке цитокинов базофилами, моноцитами и естественными киллерами, а также активирует дендритные клетки для запуска Th2-опосредованного иммунного ответа (21).

Плейотропный эффект IL-4, 5 и 13 на T2 тип иммунного ответа и, в частности, на выработку IgE и эозинофилию, становится логичным объяснением реализации патогенетических воспалительных изменений - клинических проявлений не только бронхиальной астмы и аллергического ринита, но и атопического дерматита, пищевой аллергии, эозинофильного эзофагита, а также хронического полипозного риносинусита.

Исследования последних лет, направленные на выявление траекторий реализации атопического марша – последовательного развития у одного пациента нескольких аллергических болезней, выявили семь наиболее часто встречающихся различных его вариантов [24]. Дальнейшие наблюдения стали

основанием для формирования такого патогенетически обоснованного понятия как атопическая мультиморбидность - фенотипа, характеризующегося коморбидным течением нескольких аллергических заболеваний, дебют которых происходит в разные возрастные точки, отличающиеся от пациента к пациенту.

Абсолютно логичным в данном контексте является часто наблюдаемое как в исследованиях, так и в реальной клинической практике, сочетание АР с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма. Доказано, что АР рассматривается как фактор риска развития БА, а неконтролируемый АР среднетяжелого течения является важнейшим фактором, приводящим к снижению контроля над симптомами БА.

Таким образом, существует целый ряд заболеваний, в основе которых лежит воспаление, обусловленное T2 типом иммунного ответа, среди которых аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия и др.

Сходные механизмы патогенеза и морфологической картины обосновывают реализацию клинической симптоматики при воздействии ключевых триггеров болезней – единых причинно-значимых аллергенов у пациентов с мультиморбидным атопическим фенотипом.

1.4 Когнитивные, эмоциональные и поведенческие особенности у пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей

Вопросы когнитивного здоровья, изменений эмоциональной сферы, в том числе сопровождающие снижение качества жизни, связанного со здоровьем, у детей и взрослых с хроническими заболеваниями в последние годы стали предметом активных исследований. На сегодняшний день доступны публикации, посвященные изучению когнитивной и эмоциональной сферы пациентов с аллергическими болезнями.

Так, установлено, что молодые взрослые с АР демонстрируют по результатам опроса более высокие баллы при оценке депрессии, тревоги и

бессонницы. Интересным стал выявленный факт, что у пациентов с АР наблюдалось выраженное снижение параметров качества жизни, связанных с психическим здоровьем и физической активностью, в том числе в сравнении с другими atopическими заболеваниями. Для пациентов с бронхиальной астмой также была выявлена значимо более выраженная бессонница и низкое качество жизни, связанное с ограничением физической активности, чем у контрольной группы [25]. Такие изменения психологического состояния оказывают значимое влияние и на когнитивные процессы, что особенно актуально для пациентов детского возраста.

В крупном наблюдении с участием 533 пациентов в возрасте от 7 до 9 лет с atopическими заболеваниями было установлено, что дети с аллергией имели более высокий уровень тревоги и депрессии. Кроме того, в сравнении с детьми без проявлений atopии, пациенты с аллергией показали более высокую скорость обработки информации и равную вербальную краткосрочную память, однако продемонстрировали худшие результаты в тестах на логическое мышление, запоминание чисел, организацию поиска и пространственную краткосрочную память. Исследователями был сделан вывод, что когнитивные функции у детей с аллергией демонстрируют связь с тревогой и депрессией [26].

В целом, изменения когнитивных функций отмечаются, в первую очередь, в момент обострения atopического заболевания, в то время как в период ремиссии значимые отклонения не фиксируются. Так, в исследовании с участием пациентов с аллергическим ринитом в сезон пыления были изучены функции памяти и пространственного мышления, а также оценено качество жизни. Дети, страдающие аллергией во время сезона пыления при обострении АР, допустили больше ошибок при прохождении тестов в сравнении с группой условно здоровых. При этом, в период ремиссии отличий выявлено не было. В других тестах, - на зрительную память, внимание, - не было обнаружено существенных различий между исследуемой и контрольной группой. Также зависимость от сезонности наблюдалась и в снижении показателей качества жизни у пациентов с аллергией в сравнении с детьми без atopических симптомов [27].

Подобное исследование, проведенное в Российской Федерации, выявило у детей с аллергическими заболеваниями снижение таких функций, как объем и точность зрительного восприятия, объем внимания и объем кратковременной зрительной памяти, концентрация внимания, уровень внимания (количество ошибок), переключение внимания, оперативность процессов принятия решений, оперативность актуализации следов кратковременной памяти. Также было отмечено снижение качества жизни у пациентов с аллергией. Важно отметить, что родители практически по всем критериям оценивали состояние своих детей тяжелее, чем сам ребенок [28].

Аллергические заболевания оказывают значимое влияние на эмоциональную и когнитивную сферу родителей и лиц, осуществляющих уход за пациентом, и в первую очередь, это касается уровня стресса и тревожности. Проведённое в 2020 г. исследование продемонстрировало, что для родителей детей, страдающих БА или несколькими аллергическими заболеваниями, характерен больший уровень родительского стресса в сравнении с контрольной группой. Негативный опыт оказания помощи при обострении бронхиальной астмы и непредсказуемость исходов заболевания снижают их способность адаптироваться к своей роли по уходу за ребенком и поддерживают представление о том, что они не могут справиться с этой патологией. Эмоциональный стресс и психосоциальное бремя представляют существенную дополнительную нагрузку к медицинским составляющим аллергических болезней [29].

Таким образом, аллергические заболевания, оказывая влияние на когнитивные функции в период обострения болезни, негативно воздействуют на психологические аспекты жизни как самого пациента, так и членов его семьи, значимо снижают качество жизни, связанного со здоровьем.

ГЛАВА 2. МЕСТО АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДАХ К ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

2.1. Общая характеристика класса антилейкотриеновых препаратов

Лейкотриены (LT) представляют собой семейство медиаторов воспаления, включающее в себя LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄ и LTE₄. Класс антилейкотриеновых препаратов (АЛТР) – антагонистов цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов (включает монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст) путем конкурентного связывания с цистеиниловым рецептором LT₁ (CysLT₁) блокируют действие CysLT, улучшая симптомы вышеуказанных респираторных заболеваний. Наиболее изученным и широко применяемым в мире препаратом данной группы является монтелукаст [30, 31].

В настоящее время на российском рынке класс АЛТР представлен только препаратом монтелукаст, поэтому при изучении места и роли данных лекарственных средств – результатов исследований и опыта его применения в реальной клинической практике, в том числе у российских пациентов, другие молекулы были исключены из текущего обзора.

Монтелукаст представлен в России оригинальным препаратом с торговым наименованием (ТН) Сингуляр и генерическими препаратами с различными ТН – например, Монтелукаст, Монлер, Монтевелл, Монтелиост, Глемонт, Монте-Р, Алмонт/Монтеласт, Экталуст, Синглон, Монтелар/Сингулекс. Кроме того, существуют комбинированные препараты, содержащие дополнительно левоцетиризин в своем составе.

Монтелукаст — высокоактивное лекарственное средство, применение которого позволяет купировать аллергическое воспаление при бронхиальной астме (БА). Данное соединение с высоким сродством и избирательностью связывается с CysLT₁-рецепторами и ингибирует физиологическое действие цистеиниловых лейкотриенов LTC₄, LTD₄ и LTE₄, не взаимодействуя с другими фармакологически важными рецепторами в дыхательных путях (простагландиновыми, холинергическими или β-адренергическими).

Данное лекарственное средство блокирует CysLT-рецепторы в дыхательных путях, что подтверждается способностью блокировать развитие бронхоспазма в ответ на вдыхание LTD4 у пациентов с бронхиальной астмой. Дозы 5 мг достаточно для купирования бронхообструктивного синдрома, ассоциированного с LTD4. Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение двух часов после приема внутрь. Кроме того, возможно его совместное применение с β_2 -адреномиметиками для усиления эффективности в период обострения заболевания [32].

2.2. Современный взгляд на фармакотерапию аллергического ринита: роль и место АЛТР

Терапия аллергического ринита включает в себя различные группы лекарственных препаратов: топические – интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) и антигистаминные, системные – антигистаминные и АЛТР, комбинированную терапию [33].

К основным принципам лечения АР относят (табл. 1):

- медикаментозную терапию;
- элиминационные мероприятия;
- аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ).

Таблица 1. Ступенчатый подход к терапии АР

Иммунотерапия (АСИТ)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистом)
<p>Один из:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нсН1-АГ • интраназальные АГ • кромоглициевая кислота (назальный препарат) • АЛТР 	<p>Один из:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИнГКС (предпочтительно) • нсН1-АГ • интраназальные АГ • АЛТР 	<p>Комбинация ИнГКС с одним или более из:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нсН1-АГ • интраназальные АГ • АЛТР 	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть терапию тяжелого АР омализумабом**1
Препараты скорой помощи			
Адреномиметики коротким курсом			Глюкокортикоиды (системного действия, пероральные)
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			

Примечание: нсН1-АГ – антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (последнего поколения); АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды – кортикостероиды для местного, назального применения (код по АТХ R01AD); омализумаб**1 – назначение возможно для пациентов 12 лет и старше при недостаточной эффективности предшествующей терапии.

Согласно современным рекомендациям, с целью уменьшения зуда в полости носа, чихания, ринореи и чувства заложенности всем пациентам с АР оправдано назначение антигистаминных средств системного действия без седативного эффекта (последнего поколения). Интраназальные антигистаминные препараты используют для быстрого уменьшения выраженности всех основных симптомов [2].

Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением АР, особенно с выраженной назальной обструкцией, рекомендовано назначение назальных

кортикостероидов. При необходимости возможно назначение комбинированных лекарственных средств [2].

АЛТР – монтелукаст показан в РФ для применения при купировании дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного ринита у детей с 2 лет [32]. Однако в некоторых странах разрешено его применение с 6-месячного возраста при круглогодичном АР [34].

По результатам работы, проведенной в рамках международного консенсуса по аллергии и ринологии, было выделено 34 исследования, посвященных использованию АЛТР при АР, которые имеют высокий уровень доказательности. Абсолютное большинство работ продемонстрировали, что монотерапия препаратами данной группы превосходит плацебо в достижении контроля над симптомами и улучшении качества жизни как при сезонном, так и при круглогодичном АР.

Результаты исследования применения АЛТР у пациентов с АР перед сезоном цветения не подтвердили профилактического эффекта, тем не менее было отмечено уменьшение потребности в препаратах скорой помощи в период обострения на фоне палинации причинно-значимых растений [35]. Однако, АЛТР уступают ИнГКС с точки зрения купирования симптомов и улучшения качества жизни, что подтверждают данные гистологического и цитологического исследования носовых раковин. Также ИнГКС более эффективны для поддержания обонятельной функции в сезон пыления [36]. В то же время, в ряде исследований было показано, что добавление монтелукаста к терапии ИнГКС способствовало лучшему контролю над симптомами АР в сравнении с монотерапией ИнГКС и комбинацией ИнГКС и АГП [37–42], что обусловлено противовоспалительным действием, реализованным блокированием рецепторов для цистеиниловых лейкотриенов, на которые не влияют глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты.

При сравнении эффективности АЛТР с пероральными антигистаминными препаратами было выявлено, что АЛТР более эффективны для снижения

выраженности ночных симптомов, но менее эффективны для облегчения дневных назальных симптомов по сравнению с АГП [43].

Несмотря на то, что фармакоэкономический анализ продемонстрировал, что использование антигистаминных препаратов и ИнГКС в ряде случаев более экономически оправдано [44], применение АЛТР рекомендовано группе пациентов, имеющих противопоказания к пероральному приему антигистаминных средств и ИнГКС [5].

В то же время, применение монтелукаста (в дозе 10 мг в сут) подтвердило его высокую эффективность при использовании в качестве комбинированной терапии совместно с цетиризином (10 мг в сут) и не уступало по эффективности лечению интраназальным мометазоном (200 мкг в сут); в обеих группах было отмечено значимое улучшение назальной проходимости по данным функциональных исследований, а также положительная динамика по клиническим симптомам [45].

Метаанализ эффективности применения монтелукаста и лоратадина продемонстрировал, что такая комбинация превосходила монотерапию вышеуказанными препаратами, а указанная стратегия терапии может быть оптимальным вариантом лечения для пациентов со среднетяжелым и тяжелым АР или при плохом ответе на монотерапию [46].

Кроме того, подтверждена эффективность монтелукаста при его использовании с левоцетиризином: продемонстрировано, что выраженность дневных, ночных, а также общего количества назальных симптомов было значительно ($p < 0,05$) ниже в группе пациентов, получавших оба препарата, чем в группах монотерапии [47]. Также выраженный положительный эффект отмечался при совместном применении монтелукаста и фексофенадина [48].

Данные, полученные в исследованиях комбинированного применения АЛТР и антигистаминных препаратов, не продемонстрировали четких отличий фармакокинетических эффектов конкретных препаратов, применяемых в различное время суток. В то же время, изучение режимов применения данных лекарственных препаратов, в том числе с учетом отличий циркадного

метаболизма действующих веществ, перспективно для определения особенностей фармакодинамики действующих веществ и определения наиболее эффективного режима лечения (в сравнении с применением АЛТР и АГП в одной таблетке). Так, разделенный 12-часовым интервалом прием АГП и АЛТР продемонстрировал в исследовании более высокую эффективность и меньшую частоту рецидивов симптомов АР в сравнении с фиксированной ($p=0,00012$) и нефиксированной комбинацией одновременного приема ($p=0,00072$) у пациентов с АР [49].

Таким образом, применение АЛТР при АР в качестве монотерапии менее эффективно, чем ИнГКС, однако может быть рассмотрено в индивидуальных случаях (непереносимости, неприверженности в ситуации стероидофобии).

Монотерапия АЛТР в сравнении с АГП более эффективна для снижения выраженности ночных симптомов.

Комбинированная терапия с применением монтелукаста значительно лучше позволяет контролировать симптомы среднетяжелого и тяжелого аллергического ринита, в сравнении с монотерапией.

Кроме того, АЛТР имеют более выраженный эффект на ночную симптоматику.

2.3. Современный взгляд на фармакотерапию БА: роль и место АЛТР

Глобальной стратегией достижения контроля над бронхиальной астмой пересмотра 2023 г. определены следующие цели терапии:

- Достижение хорошего уровня контроля над симптомами, сохранение и поддержание нормального уровня активности пациента;
- Снижение рисков обострений и нежелательных исходов, ограничений дыхательной функции, побочных эффектов применения лекарственных препаратов.

Важным в отношении как достижения наилучшего уровня приверженности, так и оптимального уровня взаимодействия специалиста и пациента, является выявление индивидуальных потребностей и целей, а также определение

ожиданий пациента/родителей пациента от выбранной стратегии терапии по достижению контроля над БА [17].

Всем пациентам с БА рекомендуется проводить регулярную оценку контроля над симптомами, риска развития обострений (в том числе тяжелых), необратимой бронхиальной обструкции и побочных эффектов от лекарственных препаратов, а также правильности техники применения препарата, с целью определения эффективности терапии и выявления потребности в ее коррекции. В настоящее время у детей 6–11 лет, подростков и взрослых с БА не рекомендовано применение КДБА в качестве монотерапии для облегчения симптомов заболевания [17].

Известно, что раннее начало терапии ИГКС при постановке диагноза БА значительно улучшает функцию легких, по сравнению с пациентами, у которых заболевание диагностировано 2–4 года назад и не получавших противовоспалительное лечение [10]. Детям младше 5 лет рекомендуется в качестве стартовой терапии выбрать низкие дозы ИГКС в сочетании с препаратами по требованию (КДБА) для облегчения симптомов БА. Низкие дозы ИГКС обеспечивают хороший клинический эффект у большинства детей, в то время как высокие - связаны с повышенным риском развития местных и системных побочных эффектов [17].

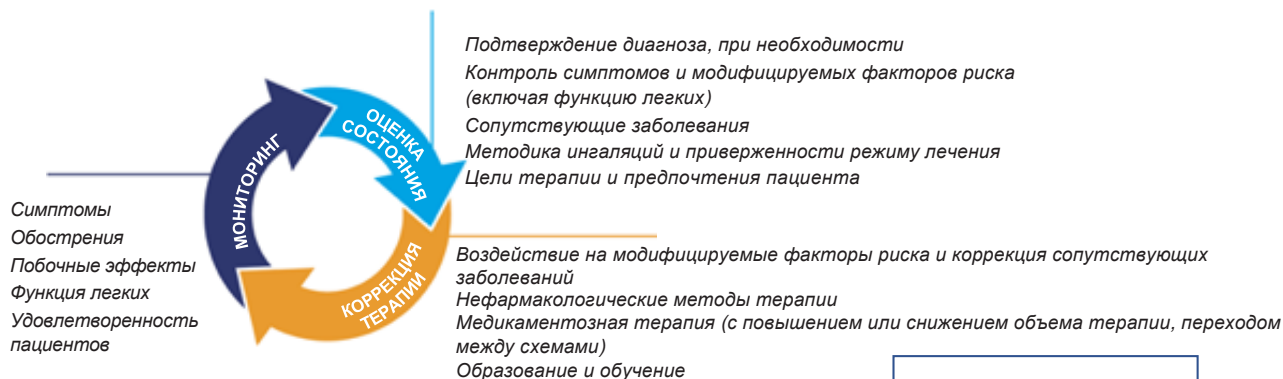
Решение о снижении объема терапии, а также о том, какой препарат снижать первым и с какой скоростью, должно быть основано на результатах оценки состояния пациента - продолжительности приема текущей дозы, уровне достигнутого контроля над БА и сопутствующими заболеваниями, тяжести БА и вероятности обострений, уровне риска возможных побочных эффектов лечения, предпочтений пациента [50].

При достаточном контроле возможно её уменьшение каждые три месяца, примерно на 25–50% с регулярным контролем состояния пациента, в том числе показателей функции дыхания [17].

Рис. 1 Ступенчатая терапия БА для подростков с 12 лет и взрослых

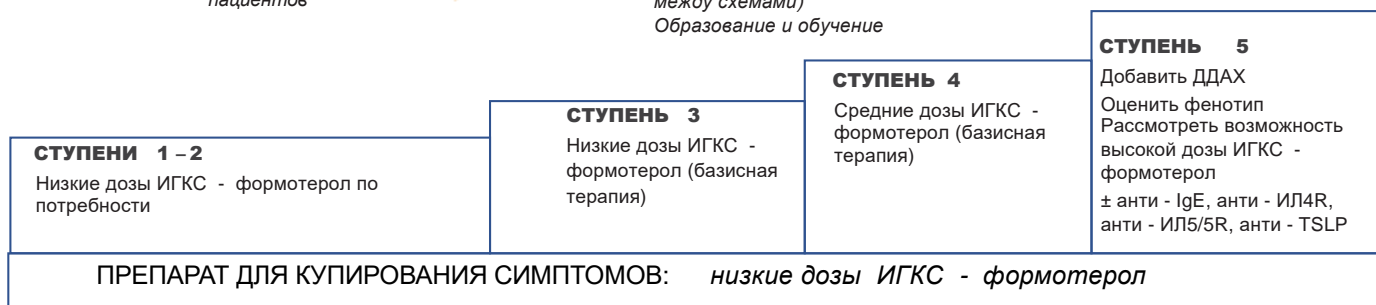
**Взрослые и подростки
12 лет и старше**

Персонализированная терапия БА:
Оценка состояния, коррекция
терапии, мониторинг



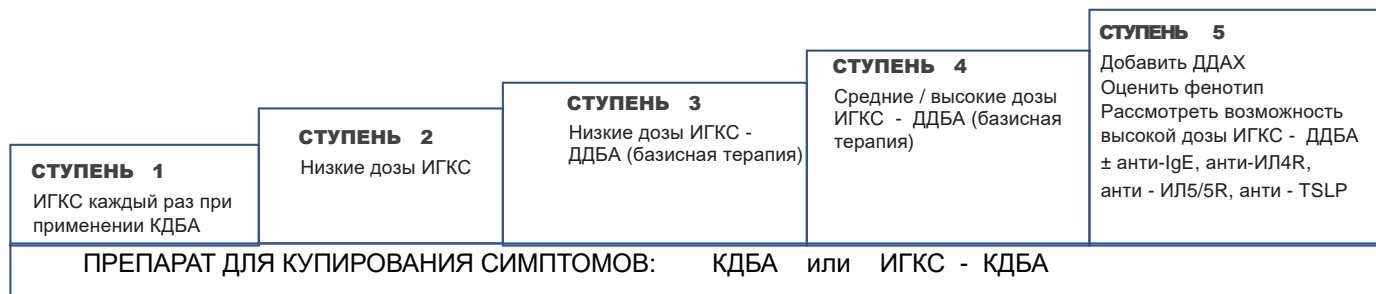
БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ и ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ:

(Путь 1). Применение ИГКС - формотерол в качестве препарата для купирования симптомов снижет риск обострения по сравнению с КДБА.

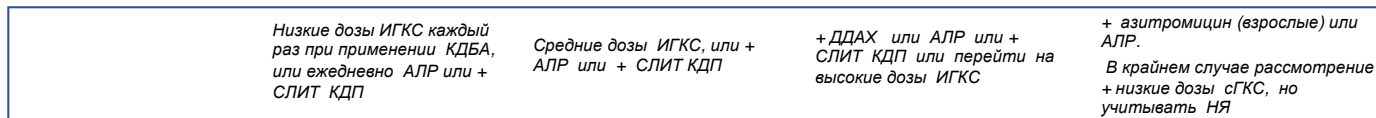


БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ и АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ

(Путь 2). До назначения КДБА в качестве препарата для купирования симптомов убедитесь в приверженности пациента базисной терапии.



Другая базисная терапия для любой из схем (ограниченные показания к применению и/или меньший уровень доказательности для эффективности или безопасности)



КДБА – короткодействующий β₂-агонист, БА – бронхиальная астма, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический препарат, ДДБА – длительнодействующий β₂-агонист, сГКС – системные глюкокортикостероиды, СЛИТ КДП - сублингвальная иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли, IgE – иммуноглобулин E, ИЛ – интерлейкин, TSLP – тимус стромальный лимфопоэтин, НЯ – нежелательные явления, АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ТБА – тяжелая бронхиальная астма

Рис. 2 Ступенчатая терапия БА для детей от 6 до 11 лет

Дети 6 - 11 лет

Персонализированная терапия БА:

Оценка состояния, коррекция терапии, мониторинг

Возможные варианты терапии астмы: корректируйте терапию в зависимости от индивидуальных потребностей ребенка

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ

Для снижения риска обострений и улучшения контроля симптомов

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ

(ограниченные показания или меньше доказательств эффективности или безопасности)

ПРЕПАРАТ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ

Симптомы
Обострения
Побочные эффекты
Функция легких
Удовлетворенность пациентов

Подтверждение диагноза, при необходимости
Контроль симптомов и модифицируемых факторов риска (включая функцию легких)
Сопутствующие заболевания
Методика ингаляций и приверженности режиму лечения
Цели терапии и предпочтения пациента

Воздействие на модифицируемые факторы риска и коррекция сопутствующих заболеваний
Нефармакологические методы терапии
Медикаментозная терапия (с повышением или снижением объема терапии, переходом между схемами)
Образование и обучение

СТУПЕНЬ 1	СТУПЕНЬ 2	СТУПЕНЬ 3	СТУПЕНЬ 4	СТУПЕНЬ 5
Низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА	Ежедневное применение низких доз ИГКС (см. таблицу подбора доз для детей)	Низкие дозы ИГКС - ДДБА или средние дозы ИГКС или очень низкие дозы # ИГКС – формотерол в режиме MART*	Средние дозы ИГКС - ДДБА или низкие дозы # ИГКС – формотерол в режиме MART* Рассмотреть вопрос о направлении к специалисту	Направить на оценку фенотипа ± высокие дозы ИГКС - ДДБА ± анти - IgE, анти - ИЛ4R, анти - ИЛ5
Рассмотреть возможность ежедневного применения низких доз ИГКС	Ежедневно АЛР или низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА	Низкие дозы ИГКС + АЛР	Добавить тиотропия бромид или АЛР	Рассмотреть возможность добавления низких доз сГКС, учитывая НЯ
ПРЕПАРАТ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ: КДБА (или # ИГКС - формотерол * на ступенях 3 и 4)				

КДБА – короткодействующий β₂-агонист, БА – бронхиальная астма, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический препарат, ДДБА – длительнодействующий β₂-агонист, сГКС – системные глюкокортикостероиды, IgE – иммуноглобулин E, ИЛ – интерлейкин, НЯ – нежелательные явления, АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов,

Рис. 3 Ступенчатая терапия БА для детей до 5 лет

Дети 5 лет и младше

Персонализированная терапия БА:

Оценка состояния, коррекция терапии, мониторинг

Возможные варианты терапии астмы: корректируйте терапию в зависимости от индивидуальных потребностей ребенка

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ

Для снижения риска обострений и улучшения контроля симптомов

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ

(ограниченные показания или меньше доказательств эффективности или безопасности)

ПРЕПАРАТ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ

РАССМОТРЕТЬ ДАННУЮ СТУПЕНЬ У ДЕТЕЙ С

Симптомы
Обострения
Побочные эффекты
Функция легких
Удовлетворенность пациентов

Подтверждение диагноза, при необходимости
Контроль симптомов и модифицируемых факторов риска (включая функцию легких)
Сопутствующие заболевания
Методика ингаляций и приверженности режиму лечения
Цели терапии и предпочтения пациента

Воздействие на модифицируемые факторы риска и коррекция сопутствующих заболеваний
Нефармакологические методы терапии
Медикаментозная терапия (с повышением или снижением объема терапии, переходом между схемами)
Образование и обучение

СТУПЕНЬ 1		СТУПЕНЬ 2		СТУПЕНЬ 3		СТУПЕНЬ 4	
Низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА		Ежедневное применение низких доз ИГКС (см. таблицу подбора доз для детей дошкольного возраста)		Удвоить низкую дозу ИГКС		Продолжить базисную терапию и направить на консультацию к специалисту	
Рассмотреть короткие курсы ИГКС при развитии вирусной инфекции		Ежедневно АЛР Либо интермиттирующие короткие курсы ИГКС при развитии респираторных инфекций		Низкие дозы ИГКС + АЛР Рассмотреть вопрос о направлении к специалисту		АЛР или повысить частоту применения ИГКС или добавить ИГКС в интермиттирующем режиме	
ПРЕПАРАТ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ: КДБА по потребности							
- нечастыми эпизодами свистящего дыхания, индуцированными вирусными инфекциями, если в промежутках между ними жалобы отсутствуют или носят единичный характер		- характером симптомов, не соответствующих БА, но если часто развиваются эпизоды свистящего дыхания, по поводу которых требуются КДБА, например, ≥ 3 раз в год. Попробовать 3-месячный курс. Рассмотреть вопрос о направлении к специалисту.		- диагнозом БА и у которых отсутствует адекватный контроль БА на низких дозах ИГКС		- отсутствием адекватного контроля БА на удвоенных дозах ИГКС	
		- характером симптомов, соответствующих БА, и если отсутствует адекватный контроль БА, либо имеется ≥ 3 обострений в год		Перед переходом на следующую ступень исключить альтернативный диагноз, проверить метод ингаляции, оценить приверженность режиму терапии и экспозицию			

КДБА – короткодействующий β₂-агонист, БА – бронхиальная астма, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов,

С момента появления монтелукаста было опубликовано множество исследований его эффективности и безопасности при БА. Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования на большом количестве пациентов с различной степени тяжести заболевания убедительно продемонстрировали, что АЛТР способны модифицировать патофизиологические механизмы рассматриваемой патологии, а также в некоторой степени улучшать клинико-функциональные проявления. Исследования данного препарата в качестве монотерапии или в сочетании с другими лекарственными средствами, в основном ингаляционными кортикостероидами (ИГКС), способствовали позиционированию монтелукаста на различных ступенях лечения БА [51].

На современном этапе монтелукаст рекомендован пациентам с легкой БА в качестве базисной терапии с КДБА по потребности как альтернативная стратегия на 2 ступени. Кроме того, АЛТР может быть использован как дополнительная терапия к ИГКС или ИГКС/ДДБА для повышения её эффективности.

В нередких ситуациях сочетания у пациента БА с АР назначение АЛТР в качестве базисной терапии может эффективно контролировать и симптомы АР.

АЛТР предназначен для базисной противовоспалительной терапии и в случае хорошей переносимости может использоваться под контролем врача в течение продолжительного периода. По данным клинических исследований, максимальная продолжительность непрерывного лечения монтелукастом у детей старше 6 лет составила 2,1 года [52], у взрослых - 4,1 года [53].

Актуальным вопросом является применение монтелукаста при беременности: данная группа препаратов не имеет абсолютных противопоказаний на период гестации, однако решение о назначении должно быть основано на индивидуальных показаниях. При изучении группы женщин, получавших во время беременности АЛТР и тех, кто использовал КДБА в

режиме «по требованию», не было обнаружено какого-либо значимого влияния на внутриутробного ребенка [32]. В некоторых работах была зафиксирована несколько более низкая масса тела при рождении - 3214,1 г. Кроме того, чаще отмечались признаки дистресса плода. В целом, воздействие монтелукаста во время беременности не увеличивало риск серьезных пороков развития выше исходного уровня от 1% до 3% от общей популяции среди условно здоровых пациентов [54]. Прием АЛТР рекомендуется продолжить у беременных женщин, которые достигли значительного улучшения контроля на этих препаратах до беременности и не могут достичь его на других лекарствах [10].

Таким образом, АЛТР при БА может применяться при легкой степени тяжести в качестве базисной терапии в комбинации с КДБА по потребности как альтернатива назначения ИГКС на 1 или 2 ступени у пациентов старше двух лет. Кроме того, возможно их использование в комбинированной терапии с ИГКС или ИГКС/ДДБА (на других ступенях) для повышения эффективности.

2.4. Новые возможности контроля, оценки эффективности и безопасности фармакотерапии аллергического ринита и бронхиальной астмы с позиции клинической фармакологии

На сегодняшний день точные причины развития нежелательных побочных эффектов в отношении периферической, центральной нервной системы и высшей нервной деятельности при приеме антилейкотриеновых препаратов неизвестны. В отдельных исследованиях на животных показана минимальная способность монтелукаста проникать через гематоэнцефалический барьер [55]. Подробно изучен метаболизм монтелукаста на мышинной модели: особо важную роль в защите клеток от окислительного стресса, особенно на уровне головного мозга, играет глутатион (GSH), образующий вместе с монтелукастом конъюгат – монтелукаст-глутатион [56].

Согласно результатам ряда исследований, установлено, что при обострении бронхиальной астмы потребность организма в глутатионе возрастает, одним из субстратов для образования глутатиона является глутамат (глутаминовая кислота), который является важным участником нейротрансмиттерной сети, поэтому изменения его концентрации в организме могут приводить к манифестации различных клинических симптомов и состояний, в том числе прогрессированию некоторых нервно-психических расстройств, таких как депрессия, тревога и стресс. Эти эффекты могут быть более выражены у детей и молодых взрослых, что связано с продолжающимся процессом созревания нервной системы, а также с различиями механизмов адаптации, которые определяют более высокую восприимчивость у подростков и молодых взрослых [56].

Исходно в организме наблюдается высокий уровень глутатиона и низкий уровень глутамата; терапия монтелукастом меняет данное соотношение, вызывая снижение уровня глутатиона (за счет уменьшения активности лейкотриенов), которое в дальнейшем приводит к увеличению концентрации глутамата. Такие изменения в нейротрансмиттерной сети, вероятно, могут у отдельных лиц обусловить изменения психоневрологического состояния. Однако крайне важно подчеркнуть, что такое предположение основано частично на данных, полученных на здоровых мышах, поэтому необходимы дополнительные исследования с использованием модели бронхиальной астмы [56].

Однако, поведенческие изменения у пациентов могут быть связаны не только с колебаниями концентрации глутамата: длительный воспалительный процесс, подразумевающий активацию большого числа иммунных клеток, также влияет и на другие звенья нейрорегуляции: пациенты с БА более склонны к различным поведенческим нарушениям - есть гипотезы, связанные с потенциальным нарушением триптофанового обмена, предшествующего образованию серотонина, мелатонина и других катехоламинов [57],

подтверждающиеся тем, что дети с астмой и их родители в целом значительно чаще имеют различные психические расстройства, чем дети без БА [57; 58].

Особенно важным представляется тот факт, что манифестация поведенческих нарушений у пациентов с БА может быть не связана с применением каких-либо препаратов, а являться результатом длительных патологических биохимических процессов, происходящих на фоне основного заболевания. В то же время, применение монтелукаста является своего рода индикатором сопутствующих состояний и дает возможность своевременно маршрутизировать такого пациента к специалисту для дальнейшего лечения и коррекции.

Логичным становится ситуация клинической практики – более частое выявление психоневрологических осложнений на фоне терапии АЛТР у детей и подростков с БА в сравнении со взрослыми пациентами. В то же время, нельзя не учесть и влияние информационного фона – после включения в 2009 г. по требованию FDA в инструкции всех производителей сведений о возможных нежелательных эффектах монтелукаста, в том числе со стороны нервной системы, активное привлечение внимания к «ожидаемым» нежелательным явлениям пациентов и их родителей привело к росту сообщений о подобных побочных реакциях [59].

Таким образом, риск развития нежелательных явлений при приеме АЛТР может быть несколько преувеличен: индивидуальный подход на основе партисипативности при выборе стратегии лечения АР и БА является основным подходом к нивелированию возможности их возникновения.

ГЛАВА 3. МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ СТРАТЕГИЯ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА/БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1. АР, БА и другие болезни верхних дыхательных путей и ЛОР-органов

Проблема рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей у детей является чрезвычайно актуальной в педиатрической практике. Наличие патологических отклонений состояния здоровья при повторных инфекциях верхних дыхательных путей может приводить к хронизации патологического процесса в полости носа, носо- и ротоглотке, полости среднего уха. Сопутствующие патологические состояния способствует затяжному или рецидивирующему течению респираторных инфекций, что сопряжено с развитием возможных осложнений. Несомненно, что каждый конкретный случай рецидивирующего воспалительного заболевания верхних дыхательных путей требует комплексного персонифицированного подхода.

Достаточно часто рецидивирующие респираторные инфекции сочетаются с повторными аденоидитами, что может привести к гипертрофии лимфоидной ткани глоточной миндалины с выраженным затруднением носового дыхания вплоть до синдрома обструктивного апноэ сна [60].

Сходность симптомов рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей с проявлениями аллергических болезней и их осложнений, включая проявления ринита (заложенность носа, отделяемое из носовых ходов), нарушения сна, дисфункцию евстахиевой трубы, частые эпизоды риносинусита и инфекций нижних дыхательных путей, длительный кашель, зачастую становится причиной несвоевременной диагностики, полипрагмазии. В научных исследованиях подтверждена более высокая частота рецидивирующих заболеваний ЛОР-органов, включая гипертрофию глоточной миндалины у пациентов с аллергией, что обусловлено особенностями иммунного ответа и системным иммуновоспалением Т2 типа.

Результаты проведенного в 2023 г. в РФ комплексного крупного научного исследования детей с рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов, как в

группе с острой, так и среди детей с хронической патологией, была выявлена высокая частота аллергической патологии: АР - у 56% и 43%, БА – у 7% и 11%, соответственно. У большинства детей отмечена атопическая мультиморбидность - сочетание респираторных проявлений аллергии с атопическим дерматитом, пищевой аллергией. Признаки ГЭРБ в качестве сопутствующей патологии в группе детей с хронической ЛОР-патологией выявлялись значительно чаще, чем у пациентов с острыми заболеваниями (37,5% и 23,2 %, соответственно, $p < 0,05$), что подтверждает роль рефлюкса в рецидивировании и хронизации воспаления верхних дыхательных путей. У большинства детей аллергическая патология и ГЭР были выявлены впервые [61].

На основании анализа полученных данных, а также доступных научных работ отечественных и зарубежных авторов, отражающих наиболее актуальные аспекты комплексных методов диагностики рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей, авторами разработан мультидисциплинарный персонифицированный алгоритм обследования для таких пациентов, в который включены консультации педиатра, аллерголога-иммунолога, оториноларинголога и гастроэнтеролога, а также проведение диагностической эндоскопии ЛОР-органов и ультразвукового исследования органов брюшной полости с водно-сифонной пробой.

Гипертрофия глоточной миндалины

Гипертрофия глоточной миндалины (ГГМ) является распространенным состоянием в педиатрической практике, которая нередко сопровождается повышением частоты патологии верхних дыхательных путей и уха [62]. Гипертрофия глоточной миндалины считается одной из частых причин обструкции верхних дыхательных путей у детей и может стать причиной целого спектра симптомов: дыхания через рот, заложенности носа, изменений голоса (гнусавости), храпа, синдрома обструктивного апноэ во сне. Часто тактикой ведения таких пациентов становится оперативное лечение, однако, у

части детей, особенно раннего возраста, после проведенного мероприятия может отмечаться послеоперационное нарушение дыхания (27%), а также последующие рецидивы заболевания (10–20% случаев). Поэтому в настоящее время особое внимание уделяется поиску оптимальных методов консервативной терапии этой патологии [63].

Показано, что гипертрофия глоточной миндалины нередко сопровождается пациентами с аллергией – аллергическим ринитом, пищевой аллергией; иногда, дополнительным патологическим фактором, усугубляющим мультиморбидный фенотип пациента, выступает гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР).

Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом наблюдении с участием 60 детей в возрасте от 4 до 12 лет с обструкцией хоан >75%, подтвержденной при первичной назальной эндоскопии, было показано, что терапия монтелукастом по 5 мг ежедневно в течение 12 недель (вне зарегистрированных в РФ показаний), позволила достичь снижения размера аденоидов у 76% участников исследуемой группы в сравнении с 3% в контрольной. Значимое улучшение состояния – уменьшения ощущения дискомфорта во сне, храпа и дыхания через рот, а также снижение среднего общего балла симптомов с 7,7 до 3,3 было достигнуто в основной группе, получавшей монтелукаст (в контрольной группе общий балл изменился с 7,4 до 6,7) [63].

Кроме того, было изучено применение комбинированного лечения, включающего кроме АЛТР интраназальные глюкокортикостероиды в терапии гипертрофии глоточной миндалины (также, вне зарегистрированных в РФ показаний). В исследовании, проведенном в Турции, с участием 120 детей в возрасте от 4 до 10 лет, в четырех параллельных группах не было получено достоверной разницы в отношении достигнутой эффективности между монотерапией монтелукастом и мометазоном, а также их комбинацией в сравнении с контрольной группой [64].

Применение моно- и комбинированной терапии также возможно в послеоперационном периоде тонзиллэктомии и аденоидэктомии у пациентов с АР, когда остаточная легкая симптоматика сохраняется (симптомы более чем у трети пациентов). В проведенном исследовании было выявлено, что комбинированная терапия - монтелукаст и интраназальный будесонид, эффективно купировала нарушения дыхания и сна у таких детей в восстановительном периоде [65].

В Российской Федерации также было организовано исследование, сравнивающее эффективность монтелукаста в качестве монотерапии и его комбинации с ИнГКС для лечения гипертрофии глоточной миндалины у пациентов с АР. В ходе работы установлено, что после проведенного лечения в течение месяца у всех пациентов отмечено уменьшение степени гипертрофии глоточной миндалины. В контрольной группе, получавшей деконгестанты и промывания носа солевыми растворами, степень увеличения аденоидов не изменилась. Значимое уменьшение ГГМ выявлено у детей, получавших комбинированную терапию ($p < 0,001$). Положительная динамика размеров глоточной миндалины, улучшение носового дыхания и купирование ночного храпа сохранялись в течение 3 месяцев в обеих исследуемых группах ($p < 0,01$). У 1/3 детей такие результаты сохранялись в дальнейшем в течение 6 месяцев ($p < 0,01$). Анализ эффективности терапии монтелукастом у пациентов с АР, получавших монотерапию, продемонстрировал, что у 42,1% участников отмечены отличные результаты, у 42,1% – хорошие, и у 15,8% – удовлетворительные. При использовании комбинированного лечения отличных результатов достигли 60%, хороших - 30%, удовлетворительных – 10% детей [66]. На фоне симптоматического лечения в контрольной группе явления ринита были купированы, но не было отмечено влияния на размеры глоточной миндалины, при этом полученные в группе результаты были оценены как неудовлетворительные [66].

В исследовании 2023 г. Chang et al. с целью определения тактики терапии гипертрофии глоточной миндалины (ГГМ) у 68% пациентов с сочетанной

патологией (ГГМ и АР) применение монтелукаста, а также комбинированная терапия назальными глюкокортикостероидами с АЛТР, показала наилучший эффект, в том числе в отношении состояния аденоидной ткани [67].

В 2023 г. был опубликован консенсус о тактике ведения детей со стойким обструктивным апноэ сна после проведенной аденотонзиллэктомии. Эксперты пришли к выводу, что монтелукаст является эффективным средством лечения детей с персистирующим СОАС легкой или средней степени тяжести и симптомами нарушения дыхания в период сна (показание не зарегистрировано в РФ). АЛТР воздействуют на каскад иммунных реакций и уменьшают лимфоидную пролиферацию в кольце Вальдейера, а также подавляют воспаление, особенно в полости носа [68].

Кроме того, в отношении предупреждения FDA США о возможной взаимосвязи использования монтелукаста с серьезными изменениями настроения и поведения, на основании анализа всех доступных сведений, экспертами сделан вывод о том, что данная группа препаратов рекомендуется для лечения детей с персистирующим СОАС легкой или средней степени тяжести и симптомами нарушения дыхания во сне, особенно для тех пациентов, у которых ранее не было проблем с настроением или поведением. Перед применением следует обсудить с пациентом/родителями вероятность нежелательных явлений. В то же время, у детей с депрессией и суицидальными мыслями в анамнезе на рекомендовано назначение монтелукаста [68].

Синдром обструктивного апноэ сна

По данным различных авторов синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) отмечается у 1 до 3% детей в течение первого десятилетия жизни. Состояние характеризуется длительной частичной обструкцией верхних дыхательных путей и/или периодической полной обструкцией, что обуславливает нарушение нормальной вентиляции в период сна, что способствует нарушению его режима. В последующем это может стать причиной различных нейрокогнитивных, поведенческих отклонений, а также нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Так как

аденотонзиллярная гипертрофия является основным фактором риска формирования СОАС у детей, аденотонзиллотомия рассматривается как метод терапии первой линии [69].

В настоящее время продолжается поиск эффективных препаратов для консервативного лечения. Выраженная экспрессия лейкотриенов и их рецепторов в аденотонзиллярной ткани у детей с обструктивным апноэ сна позволяет предположить, что АЛТР могут быть эффективны при лечении данной патологии у пациентов с АР и/или БА. В эксперименте с культурой клеток, полученной из операционного материала, было выявлено, что лейкотриены способствуют пролиферации аденотонзиллярных клеток ($p < 0,001$; $n = 12$), при этом АЛТР продемонстрировали снижение скорости их пролиферации (для монтелукаста $p < 0,001$) [70].

В другой работе было установлено, что монтелукаст в течение 16 недель эффективно снижал тяжесть обструктивного апноэ во сне у детей в возрасте 2–10 лет [71]; сходные данные были получены в аналогичном исследовании, где эффективность АЛТР для лечения СОАС была подтверждена, в том числе, с помощью полисомнографии [72] (применение монтелукаста в исследованиях – вне зарегистрированных в РФ показаний).

Кроме того, в терапии СОАС также было изучено применение комбинированного лечения (вне зарегистрированных в РФ показаний). В 12-недельном параллельногрупповом наблюдении 195 детей, получавших монотерапию монтелукастом и мометазоном, а также их комбинацию, было установлено, что лечение было эффективным во всех трех группах. Однако общий положительный эффект, а также скорость купирования симптомов, для комбинированного лечения были выше, чем при монотерапии любым из двух препаратов ($p < 0,05$). Различия по всем показателям (храп, длительность и количество эпизодов апноэ и т. д.) между группами монотерапии монтелукаста и мометазона не были значимыми ($p > 0,05$) [73].

Полипозный риносинусит

Полипозный риносинусит (ПРС) – это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. В некоторых случаях данная патология может протекать бессимптомно, однако у большинства пациентов присутствуют такие жалобы, как заложенность носа, ринорея, anosmia, приводящая к агеузии. На современном этапе лечение данного заболевания представляет определенные трудности [74].

Выбор тактики терапии зависит от тяжести состояния - возможно проведение как хирургического вмешательства, так и консервативного лечения. Препаратами выбора для лечения ПРС во взрослой практике являются ИнГКС; по показаниям возможно проведение антибактериальной терапии, в случаях аспириновой триады целесообразны АЛТР, в некоторых случаях – антигистаминные препараты. У детей при сопутствующем остром или обострении хронического риносинусита ИнГКС используют с 12-летнего возраста, при сопутствующих АР и/или БА – АЛТР с 2 лет. Целью лечения является достижение и поддержание клинического контроля - состояния, при котором у пациента отсутствуют симптомы, а потребность в местной терапии – минимальна [75].

В некоторых случаях у пациентов не достигается приемлемый уровень контроля, несмотря на адекватное хирургическое вмешательство и последующее консервативное лечение (ИнГКС, системные ГКС короткими курсами). В этом случае патологию стоит рассматривать как трудно поддающийся лечению, неконтролируемый ПРС [75].

На сегодняшний день не установлены какие-либо генетические предпосылки или факторы окружающей среды, которые бы коррелировали с развитием ПРС. Однако, отмечено, что мужчины подвержены этому заболеванию в большей степени, чем женщины. Часто полипозный риносинусит ассоциирован с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. В настоящее время патогенез полностью не изучен, но считается, что основной вклад вносит дефект эпителиального клеточного барьера,

воздействие патогенных бактерий, а также нарушение регуляции иммунной системы [76].

Использование АЛТР в терапии ПРС остается предметом дискуссии. В проведенном сравнительном исследовании применения монтелукаста в комбинации с ИнГКС и монотерапии ИнГКС у пациентов без атопии в послеоперационном периоде, через 1 год после оперативного вмешательства на фоне лечения у всех участников отмечалась положительная динамика и не было отмечено значимых различий между двумя исследуемыми группами. Восстановление обонятельной функции, по данным ольфактометрии, также наблюдалось без каких-либо различий между группами. Аналогичные результаты наблюдались через 3 и 6 месяцев терапии [77]. В другой работе было проведено сравнение эффективности АЛТР (вне зарегистрированных в РФ показаний) и мометазона фуората в качестве монотерапии для профилактики рецидива полипоза в постоперационном периоде; оба препарата подтвердили свою эффективность, однако последний имел более значимые результаты [78].

Среди пациентов с ПРС выделяется группа больных с коморбидной патологией, в том числе с БА. Такой фенотип заболевания характеризуется более частыми обострениями, тяжелой обструкцией дыхательных путей и значимым эозинофильным воспалением [79]. Включение в схему терапии АЛТР у этой категории пациентов позволяет добиться контролируемого течения БА при наличии ПРС. Нередко БА, сочетающаяся с полипозным риносинуситом, имеет неатопический фенотип [80].

В проведенном исследовании у больных с контролируемым течением БА и ПРС было подтверждено, что на фоне применения монтелукаста в течение 6 недель удалось достичь значительного улучшения показателей назальных симптомов и снижения ограничения воздушного потока. Кроме того, при цитологическом исследовании было определено снижение содержания медиаторов воспаления в назальном лаваже. По результатам лабораторной

диагностики через 2 и 6 недель после лечения отмечалось уменьшение количества эозинофилов в риноцитограмме и периферической крови [81].

Исследование особенностей экспрессии цистеиниловых лейкотриенов (CysLTs) и рецепторов к ним (CysLTRs) при разных типах назальных полипов показало, что экспрессия CysLTs и CysLTRs значительно увеличена в группе пациентов с хроническим риносинуситом с назальными полипами ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами без назальных полипов и контрольной группой. Кроме того, АЛТР продемонстрировали способность ингибировать экспрессию цитокинов воспаления MUC5AC, TSLP, IL-4, -5, -13 и TGF- β в полипозной ткани. Пациенты с сопутствующим АР и/или БА и получавшие дополнительно монтелукаст, имели лучшие результаты в лечении по сравнению с пациентами, принимавшими только ИнГКС. Исследователи пришли к выводу, что монтелукаст снижал экспрессию цитокинов и муцина в полипозной ткани, способствуя лечению рефрактерного полипоза носа. Использование АЛТР положительно влияло на состояние слизистой оболочки носа после хирургического лечения [82].

Помимо бронхиальной астмы, назальный полипоз может сочетаться с аллергическим ринитом - респираторная аллергия, особенно на круглогодичные респираторные аллергены, способствует индукции длительного воспаления слизистой оболочки носа [83].

В проведенном в РФ исследовании было подтверждено, что при клиническом фенотипе сочетания АР с полипозным риносинуситом добавление к базисной терапии ИнГКС блокатора лейкотриеновых рецепторов монтелукаста позволяет достоверно в меньшие сроки стабилизировать течение гиперпластического воспалительного процесса в сравнении с монотерапией ИнГКС. Побочных нежелательных явлений данной терапии не было выявлено на протяжении 1 года наблюдения [84].

Экссудативный средний отит

Экссудативный средний отит (ЭСО) является одной из наиболее распространенных патологий в педиатрической практике, являясь

осложнением респираторных инфекций примерно в 30% случаев. Наиболее частым следствием острого среднего отита является экссудативный средний отит (ЭСО) [85][86].

В отдельных исследованиях сообщалось об эффективности монтелукаста в терапии ЭСО (вне зарегистрированных в РФ показаний). Положительные результаты были получены в эксперименте с лабораторными животными; метилпреднизолон и монтелукаст уменьшали количество выпота в среднем ухе. В то же время применение индометацина и солевого раствора не оказало значимого влияния на течение данной патологии. Однако важно подчеркнуть, что только метилпреднизолон уменьшал подслизистую инфильтрацию нейтрофильными лейкоцитами. Монтелукаст был эффективен в стадии разрешения экспериментального ЭСО [87].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 123 пациента получали лечение амоксициллином и АЛТР. В динамике через 4 недели разрешение заболевания наблюдалось у 16% пациентов в группе плацебо и у 58% в группе монтелукаста [88]. Однако в другой работе было продемонстрировано, что ЭСО был излечен только у 15,8% пациентов, принимавших монтелукаст, и у 21,1% контрольной группы (однако данная разница была статистически недостоверна) [89].

Сообщается об эффективности монтелукаста в комбинации с мометазоном, однако в проведенной работе с участием 143 детей не было получено достоверных результатов [85].

Также изучалась эффективность терапии ЭСО с использованием комбинации монтелукаста с левоцетиризином. В рандомизированном проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 120 детей 2–6 лет положительная динамика при отоскопии в группе комбинированной терапии была достоверно выше, чем у всех остальных участников ($p < 0,05$). Улучшение показателей двусторонней тимпанометрии в данной группе, а также при монотерапии монтелукастом было более

выраженным. Однако выявленная разница не была статистически значимой ($p > 0,05$) [90].

В Российской Федерации было проведено исследование с участием взрослых пациентов с ЭСО и круглогодичным АР. Пациенты первой группы получали топические кортикостероиды транстубарно, десенсибилизирующие и противовоспалительные средства. Во второй – дополнительно к вышеуказанной терапии назначался монтелукаст. В результате было установлено, что использование АЛТР у пациентов с ЭСО, страдающих аллергическим ринитом, устраняет отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей, способствует восстановлению носового дыхания, повышает дренажную и вентиляционную функции слуховой трубы, а также улучшает слуховую функцию. Это практически исключало необходимость шунтирования барабанной полости у рассматриваемой категории пациентов [91].

Стратегия и тактика ведения пациентов

Мультидисциплинарный персонифицированный алгоритм обследования ребенка с рецидивирующими респираторными заболеваниями, включающий консультации педиатра, аллерголога и гастроэнтеролога, а также проведение диагностической эндоскопии ЛОР-органов и ультразвукового исследования органов брюшной полости с водно-сифонной пробой (по показаниям), позволяет эффективно и своевременно выявить этиопатогенетическую основу клинического состояния конкретного пациента и установить точный диагноз. Персонифицированный выбор стратегии терапии и дальнейшей тактики лечения дает возможность уменьшить количество рецидивов, снизить риск хронизации патологического процесса и возможных осложнений, исключив полипрагмазию и проведение необоснованных/неэффективных вмешательств, и, как результат, - обеспечить наилучший прогноз для пациента.

Таким образом,

- АЛТР могут быть использованы для консервативной терапии гипертрофии глоточной миндалины у пациентов с АР и/или БА, в том числе в послеоперационный период при сохраняющейся персистирующей симптоматике.

- АЛТР рекомендовано использовать у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом - при его сочетании с АР и/или БА. Монтелукаст может применяться в качестве комбинированной терапии с интраназальными или ингаляционными глюкокортикостероидами в зависимости от характера сопутствующей патологии.

- АЛТР могут быть эффективны при синдроме обструктивного апноэ сна у пациентов с АР и/или БА, особенно в комбинации с ИнГКС. Их применение возможно как в до-, так и в послеоперационный период при сохранении остаточной симптоматики.

- достоверные данные об эффективности АЛТР у пациентов с ЭСО в качестве монотерапии к настоящему моменту отсутствуют. Использование монтелукаста при данной патологии может быть рекомендовано в составе комбинированной терапии при наличии у пациента сопутствующего АР и/или БА.

3.2. Особенности применения класса АЛТР. Мифы и факты

1. АЛТР и нежелательные явления

В 2009 году FDA США объявило об обеспокоенности по поводу безопасности монтелукаста и развитии потенциальных серьезных нейropsychиатрических явлений, включая суицидальные мысли. Данная нежелательная реакция (НР) была выявлена на стадии постмаркетингового наблюдения [92].

Для подтверждения данной гипотезы было организовано лабораторное исследование на модели БА у мышей. Результаты продемонстрировали отсутствие взаимосвязи между применением монтелукаста и депрессией. Более того, регулярное введение монтелукаста контрольной группе животных,

не страдающих бронхиальной астмой, не увеличивало риска её развития. Однако у мышей с БА депрессивное поведение отмечалось во всех контрольных точках исследования. Эти результаты продемонстрировали, что постоянная терапия монтелукастом не ассоциирована с индукцией депрессивного поведения. Тем не менее, данная работа подтвердила связь между БА и депрессией [93].

Также было проведено изучение монтелукаста с использованием культуры клеток нервной ткани. В ходе работы была подтверждена его способность реагировать с глутатионом. Монтелукаст взаимодействует с системой детоксикации глутатиона в головном мозге: более того, он также способен воздействовать на регуляцию различных нейротрансмиттерных и нейростероидных путей, особенно тех, которые участвуют в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также влиять на функцию митохондрий в нейрональных клетках. Было продемонстрировано, что в группе риска развития побочных реакций на АЛТР преобладают пациенты педиатрического профиля, так как их нервная ткань находится на стадии активного созревания [56]. Однако лабораторные данные не всегда коррелируют с клиническими.

В дальнейшем было проведено ретроспективное изучение историй болезни 11 840 взрослых пациентов. В результате установлено, что начало применения монтелукаста достоверно не ассоциировано с повышенным риском различных нейропсихиатрических нежелательных реакций [92]. В Южной Корее было организовано масштабное исследование побочных эффектов терапии АЛТР, выявившее, что максимальному риску подвержены женщины в возрасте от 19 до 64 лет и наиболее часто отмечаются гастроинтестинальные и нейропсихиатрические реакции. Регистрировались такие нежелательные реакции как бессонница, головная боль и тремор, значительно реже выявлялись депрессия, тревожность, кошмарные сновидения, раздражительность и возбуждение [94].

С особенным вниманием были изучены нейропсихиатрические нежелательные явления монтелукаста в педиатрической и взрослой практике в метаанализе Le Vai, et al, 2023 г., обобщившем данные 1217 публикаций за период с момента появления препарата до мая 2022 г. Были проанализированы сведения 1 274 695 пациентов с БА или АР, принимавших монтелукаст. В целом, во всех возрастных группах не была установлена достоверная связь между использованием АЛТР и психоневрологическими НЯ (ОШ: 1,08, 95% ДИ: 0,93–1,24, I² =93,7%). У пациентов с АР была обнаружена тенденция к повышению риска психоневрологических НЯ (ОШ: 1,099, 95% ДИ: 1,004–1,202). Отсутствовала достоверная связь между использованием АЛТР и НЯ у пациентов с БА (ОШ: 1,06, 95% ДИ: 0,90–1,26) [95].

Систематический обзор Lo C.W.H. et al. 2023 г. представил результаты анализа 59 исследований (21 исследование фармаконадзора, 4 обзора 172 РКИ, 20 наблюдательных исследований, 10 сообщений о случаях НЯ и 4 серии случаев) с точки зрения оценки частоты развития нейропсихиатрических событий у пациентов с БА, принимавших монтелукаст. Было установлено, что применение монтелукаста не связано с повышением риска суицидальных событий на популяционном уровне. Выявлена значимая связь приема монтелукаста с тревожностью, а также нарушениями сна, особенно у пожилых людей. При этом, было отмечено, что необходимо соблюдать особую осторожность при назначении монтелукаста пациентам пожилого возраста, у которых имеется риск развития таких явлений. Был отмечен терапевтический потенциал монтелукаста при деменции и нейродегенеративных заболеваниях у пожилых пациентов, что требует дальнейшего изучения[96].

Кроме того, важным этапом изучения нежелательных эффектов монтелукаста было его влияние на лечение депрессии. Для изучения данного вопроса в работу были включены пациенты с БА и диагностированной депрессией. В ходе наблюдения были выделены 2 подгруппы: пациенты, получавшие антидепрессанты до начала применения монтелукаста, и те, кто

начал терапию на фоне приема АЛТР. Предметом особого интереса также являлся эффект ИГКС.

Результаты выявили неэффективность антидепрессантов у 21,3% (628/2943) и 22,3% (2044/9166) пациентов, получавших монтелукаст и ИГКС, соответственно. Относительный риск в скорректированном анализе составил 0,98 (95% ДИ: 0,90, 1,07). Рецидив депрессии наблюдался у 24,4% (288/1182) и 22,4% (3027/13491) пациентов, начавших лечение монтелукастом в сравнении с ИГКС, соответственно. Относительный риск в скорректированных анализах составил 1,08 (95% ДИ: 0,96, 1,20) в течение 6 месяцев и 1,50 (95% ДИ: 1,16, 1,93) в течение 45 дней. В заключении авторами был сделан вывод, что при назначении антидепрессантов прекращение терапии монтелукастом не требуется. Однако данные о возможном повышении относительного риска рецидива депрессии после начала применения АЛТР требуют дополнительного изучения [97].

Таким образом, в настоящее время достоверная ассоциация между приемом монтелукаста и тяжелыми нейropsихиатрическими нежелательными реакциями не доказана

2. АЛТР у пациентов с нейropsихиатрическими отклонениями и нарушениями нейроразвития

По данным научных исследований и клинических наблюдений, доказано, что риск развития депрессии, тревоги, бессонницы выше у пациентов с АР и БА [25–28].

Настороженность в отношении сопутствующих психо-эмоциональных расстройств требует соблюдения принципов холистического подхода - принципов персонифицированности, полипрофессиональности (включения в команду специалиста в сфере психического здоровья), партисипативности (участия в процессе диагностики и лечения пациента, а также родителей пациента/лиц из заменяющих), прецизионности – в оценке состояния, выборе

терапии и тактике дальнейшего наблюдения, - в целях достижения наилучшего прогноза для каждого пациента.

Особого внимания со стороны команды специалистов для выявления симптомов и своевременной диагностики аллергических болезней могут потребовать пациенты с особенностями нейроразвития – расстройствами аутистического спектра (РАС), нарушениями интеллектуального развития и др., характеризующимися сложностями коммуникации и социальных взаимодействий (в том числе с медицинским персоналом); тем более, что есть данные, что у пациентов с РАС риск развития аллергических болезней выше, чем в популяции в целом [98].

Установлено, что БА и АР повышают риск развития депрессии у пациентов. Соблюдение принципов холистичности и включение в процесс оказания медицинской помощи таким пациентам специалиста в сфере психического здоровья – для комплексной оценки состояния, при выборе терапии и тактики дальнейшего наблюдения, обеспечит достижение наилучшего прогноза для конкретного пациента.

У пациентов с нарушениями нейроразвития, в том числе с РАС, частота встречаемости аллергических болезней выше, чем в популяции в целом, что обосновывает своевременное проведение диагностических вмешательств (консультации специалиста и лабораторного обследования) таким пациентам.

При наличии информации о высоком риске развития депрессии и суицида у пациента с АР/БА назначение АЛТР не рекомендовано.

При назначении АЛТР необходимо обсуждать с пациентом/родителями риск возможных нейropsychиатрических нежелательных реакций.

3. АЛТР и вакцинация

Важной ситуацией, требующей внимания специалистов, является необоснованное откладывание вакцинации у пациентов с аллергией (включая БА и АР), в том числе, получающих терапию препаратами различных фармако-

терапевтических групп. В данном аспекте следует отметить, что не существует доказательной базы - исследований по совмещению вакцинации и терапии препаратами для лечения АР и БА (контролируемые клинические исследования не проводились). Фундаментальные понятия о процессах, происходящих в организме после вакцинации и во время терапии АР/БА, о реактивности иммунной системы, известные представления о возможных поствакцинальных осложнениях и сроках их развития (с учетом способа введения, дозировки, типа используемой вакцины и адьюванта) не предполагают какого-либо повышения риска их развития. Терапия АР/БА и вакцинация не предполагают прямого взаимодействия. В настоящее время исследованиями не подтверждена необходимость прерывания лечения, даже аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) на период вакцинации, в связи с чем нет оснований для отмены терапии АР/БА для проведения плановой вакцинации или откладывания вакцинации у пациентов с АР/БА, получающих необходимую базисную терапию.

Таким образом, проведение вакцинации не требует отмены терапии АР/БА, в том числе АЛТР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость и распространенность аллергического ринита и бронхиальной астмы среди детей и взрослых демонстрирует прогрессивный рост как в мире, так и в Российской Федерации. Однако, сохраняется тенденция к гиподиагностике аллергических болезней вследствие целого ряда причин, включая как неспецифичность проявлений БА и АР, так и трудности диагностики в отдельных группах – при нарушениях нейроразвития, например, при РАС.

Различия в показателях заболеваемости РФ и США, а также по другим регионам, свидетельствуют не о различиях в частоте встречаемости, а скорее о несовершенстве регистрации случаев.

Остро назрела потребность в совершенствовании подходов к ранней диагностике данных заболеваний и их осложнений, своевременной инициации терапии, профилактики обострений - основанных на холистических принципах: мультидисциплинарности, персонифицированности, прецизионности, партисипативности. Прогрессивность медицины сегодняшнего дня – в точном прогнозировании траектории патологического процесса в целях реализации полного объема превентивных мероприятий, способных обеспечить здоровое развитие в детстве и предотвратить формирование патологических отклонений во взрослом возрасте.

Существует целый ряд заболеваний, в основе которых лежит воспаление, обусловленное T2 типом иммунного ответа, среди которых аллергический ринит, бронхиальная астма, полипозный риносинусит, атопический дерматит, пищевая аллергия и др.

Сходство механизмов патогенеза обосновывает хроническое рецидивирующее течение T2 заболеваний, а наличие системного воспаления – вовлеченность в патологический процесс нескольких систем и органов и формирование мультиморбидного фенотипа. Так, установлено, что наличие T2 заболевания, включая БА и АР, повышает риск развития депрессии, а

регулярные обострения влияют на когнитивные функции и негативно воздействуют на психологические аспекты как самого пациента, так и членов его семьи, а также значительно снижают качество жизни, связанного со здоровьем.

Общность патоморфологических изменений при T2 заболеваниях, сопутствующих и респираторным их формам, обосновывает единство подходов к ведению таких пациентов. Так, комплекс мероприятий по достижению контроля над симптомами включает ступенчатую фармакотерапию, в том числе таргетными препаратами, исключение триггеров обострений, патогенетическое аллерген-специфическое лечение (по показаниям), регулярную оценку состояния пациента. Соблюдение принципов холистичности и включение в процесс оказания медицинской помощи таким пациентам специалиста в сфере психического здоровья – для комплексной оценки состояния, может помочь выявить наличие отклонений и обеспечить достижение наилучшего прогноза для каждого конкретного пациента.

Своевременно установленный диагноз и персонифицировано подобранная фармакотерапия позволяет достичь контроля над симптомами болезни и предотвратить развитие осложнений.

Так, при АР применение АЛТР в качестве монотерапии менее эффективно, чем ИнГКС, однако, может быть рассмотрено в целом ряде случаев – при непереносимости, неприверженности в ситуации стероидофобии.

При АР среднетяжелого и тяжелого течения комбинированная терапия с применением монтелукаста значительно лучше позволяет контролировать симптомы, в сравнении с монотерапией АГП или ИнГКС.

Монотерапия АЛТР в сравнении с АГП более эффективна для снижения выраженности ночных симптомов.

При БА легкого течения АЛТР могут применяться в качестве базисной терапии с КДБА по потребности на 1 или 2 ступени у пациентов старше двух лет как альтернатива назначения ИГКС.

При БА среднетяжелого и тяжелого течения АЛТР используют в комбинированной терапии с другими препаратами базисной терапии для повышения эффективности назначенного лечения.

При мультиморбидном фенотипе - сочетании у пациента БА с АР, назначение АЛТР в соответствии со степенью терапии БА может помочь достичь наилучшего контроля над симптомами АР без увеличения объема суточной дозы топических ГКС.

При рецидивирующих респираторных заболеваниях, когда частыми осложнениями являются гипертрофия глоточной миндалины, полипозный риносинусит, экссудативный отит, обструктивное апноэ сна, использование мультидисциплинарного комплекса обследования, включающего консультации педиатра, аллерголога и гастроэнтеролога, а также проведение диагностической эндоскопии ЛОР-органов и ультразвукового исследования органов брюшной полости с водно-сифонной пробой (по показаниям), обосновано высокой встречаемостью аллергии и патологии пищеварительного тракта (ГЭР) у таких пациентов. Своевременное выявление этиопатогенетической основы клинического состояния конкретного пациента позволяет определить тактику и стратегию дальнейшего лечения.

АЛТР эффективны для консервативной терапии, в том числе в послеоперационный период при сохраняющейся персистирующей симптоматике, у пациентов с сочетанием гипертрофии глоточной миндалины с АР и/или БА.

АЛТР рекомендовано использовать у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом – при его сочетании с АР и/или БА. Монтелукаст может применяться в качестве комбинированной терапии с

интраназальными или ингаляционными глюкокортикостероидами в зависимости от характера сопутствующей патологии.

АЛТР как в монотерапии, так и в комбинации с ИнГКС, могут быть эффективны при синдроме обструктивного апноэ сна у пациентов с АР и/или БА. Их применение возможно как в до-, так и послеоперационный период при сохранении остаточной симптоматики.

АЛТР при ЭСО могут быть рекомендованы в составе комбинированной терапии при наличии у пациента сопутствующего АР и/или БА.

АЛТР и, в частности, монтелукаст, зарекомендовал себя как эффективный препарат с благоприятным профилем безопасности.

При проведении вакцинации пациентам с БА/АР не требуется отменять терапию АЛТР.

Исследования безопасности и переносимости АЛТР в настоящее время не выявили достоверной ассоциации между приемом монтелукаста и тяжелыми нейropsychиатрическими нежелательными реакциями.

Риск развития нежелательных явлений при приеме АЛТР может быть несколько преувеличен: индивидуальный подход на основе партисипативности при выборе стратегии лечения АР и БА является основным подходом к нивелированию возможности их возникновения.

При назначении АЛТР необходимо обсуждать с пациентом/родителями риск возможных нейropsychиатрических нежелательных реакций. Несмотря на доказанную безопасность АЛТР, на протяжении всего периода лечения необходимо проводить мониторинг развития нежелательных явлений.

При наличии информации о высоком риске развития депрессии и суицида у пациента с АР/БА назначение АЛТР не рекомендовано.

Показание	Рекомендации по применению АЛТР
АР	<ul style="list-style-type: none"> • Монотерапия АЛТР менее эффективна, чем терапия ИнГКС, однако, может быть рассмотрена при непереносимости, неприверженности в ситуации стероидофобии. • При АР среднетяжелого и тяжелого течения комбинированная терапия с применением монтелукаста значительно лучше позволяет контролировать симптомы, в сравнении с монотерапией ИнГКС или АГП. • Монотерапия АЛТР в сравнении с АГП более эффективна для снижения выраженности ночных симптомов.
БА	<ul style="list-style-type: none"> • При БА легкого течения АЛТР – альтернативная базисная терапия, применяемая с КДБА по потребности (2 ступень лечения у детей старше двух лет и взрослых). • При БА среднетяжелого и тяжелого течения АЛТР используют в комбинированной терапии с другими препаратами базисной терапии для повышения эффективности назначенного лечения.
Мультиморбидный фенотип: БА + АР	Назначение АЛТР в соответствии со ступенью терапии БА может помочь достичь наилучшего контроля над симптомами АР без увеличения объема суточной дозы топических ГКС.
Мультиморбидный фенотип: АР/БА + ПРС	Монтелукаст может применяться в качестве моно- или комбинированной терапии с интраназальными или ингаляционными глюкокортикостероидами в зависимости от характера сопутствующей патологии.
Мультиморбидный фенотип: АР/БА + ГГМ	АЛТР эффективны для консервативной терапии, в том числе в послеоперационный период при сохраняющейся персистирующей симптоматике
Мультиморбидный фенотип: АР/БА + СОАС	АЛТР могут быть эффективны, особенно в комбинации с ИнГКС. Их применение возможно как в до-, так и послеоперационный период при сохранении остаточной симптоматики.
Мультиморбидный фенотип: АР/БА + ЭСО	АЛТР рекомендован в составе комбинированной терапии при наличии у пациента сопутствующего АР и/или БА
Пациент с БА/АР с депрессией и/или другими нарушениями психической сферы	АЛТР не рекомендованы

Список литературы

1. Аллергический ринит. / Н. Г. Астафьева, А. А. Баранов, Е. А. Вишнева [et al.] // Российская ринология. – 2020. – Vol. 28. – № 4. – P. 246.
2. Клинические рекомендации Аллергический ринит. – Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов • Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов • Союз педиатров России, 2022.
3. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision / J. L. Brożek, J. Bousquet, I. Agache [и др.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2017. – Т. 140. – № 4. – С. 950-958.
4. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview / S. M. Nur Husna, H.-T. T. Tan, N. Md Shukri [и др.]. – Текст : электронный // Frontiers in Medicine. – 2022. – Т. 9. – Allergic Rhinitis. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.874114> (дата обращения: 03.02.2024).
5. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023 / S. K. Wise, C. Damask, L. T. Roland [и др.] // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2023. – Т. 13. – International consensus statement on allergy and rhinology. – № 4. – С. 293-859.
6. Заболеваемость детского населения России (0 – 14 лет) в 2022 году с диагнозом, установленным впервые в жизни Статистические материалы. Часть V Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва, 2023.
7. Заболеваемость детского населения России (15 – 17 лет) в 2022 году с диагнозом, установленным впервые в жизни Статистические материалы Часть IX Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва, 2023.
8. Prevalence of allergic rhinitis in Russian adolescents / A. Tomilova, L. Namazova-Baranova, R. Torshkhoeva [et al.]. – Text : electronic // European Respiratory Journal. – 2011. – Vol. 38. – № Suppl 55. – URL: https://erj.ersjournals.com/content/38/Suppl_55/p4286 (date accessed: 17.02.2024).

9. Аллергия у детей: от теории - к практике. Сер. Современная педиатрия: от теории — к практике. / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева, В. В. Алтунин, [и др.]. – Москва : ПедиатрЪ, 2011. – 668 с. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=qmmlxp> (дата обращения: 17.02.2024). – Текст : электронный.
10. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. – Российское респираторное общество · Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов · Союз педиатров России, 2024.
11. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators // *Lancet* (London, England). – 2020. – Т. 396. – Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019. – № 10258. – С. 1204-1222.
12. The Global Asthma Report 2022 // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2022. – Vol. 26. – № 1. – P. 1-104.
13. Most Recent National Asthma Data | CDC. – URL: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm (date accessed: 17.02.2024). – Text : electronic.
14. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A. G. Chuchalin, N. Khaltaev, N. S. Antonov [и др.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2014. – Т. 9. – С. 963-974.
15. Овсянников Д. Ю. Бронхиальная астма у детей / Д. Ю. Овсянников, Е. Г. Фурман, Т. И. Елисеева. – Москва : РУДН, 2019. – 2011 с.
16. Wheatley L. M. Allergic Rhinitis / L. M. Wheatley, A. Togias // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – № 5. – P. 456-463.
17. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – Global Initiative for Asthma, 2023.
18. Ненашева Н. М. Роль антилейкотриеновых препаратов в достижении контроля бронхиальной астмы. / Н. М. Ненашева // *Медицинский Совет*. – 2017. – № 18. – С. 44-55.
19. Habib N. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers / N. Habib, M. A. Pasha, D. D. Tang // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – № 17. – P. 2764.
20. Male D. Immunology: An illustrated outline. / D. Male. – 5. – Garland Science, Taylor & Francis Group: New York., 2014. – 96–97 с.

21. Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases / K. takatsu // *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences.* – 2011. – Т. 87. – № 8. – С. 463-485.
22. Peebles R. S. At the Bedside: The emergence of group 2 innate lymphoid cells in human disease / R. S. Peebles // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2015. – Т. 97. – At the Bedside. – № 3. – С. 469-475.
23. Wynn T. A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies / T. A. Wynn // *Nature Reviews. Immunology.* – 2015. – Т. 15. – Type 2 cytokines. – № 5. – С. 271-282.
24. Allergic disease trajectories up to adolescence: Characteristics, early-life, and genetic determinants / A. Kilanowski, E. Thiering, G. Wang [et al.] // *Allergy.* – 2023. – Vol. 78. – Allergic disease trajectories up to adolescence. – № 3. – P. 836-850.
25. A study of the association of cognitive abilities and emotional function with allergic disorders in young women / M. Fereidouni, H. Rezapour, M. Saharkhiz [и др.] // *BMC Women's Health.* – 2021. – Т. 21. – № 1. – С. 205.
26. Cognitive profile partly mediates allergy-associated decrease in mental health / E. S. Dalmaijer, C. L. Nord, G. Bignardi, [et al.]. – *Pediatrics*, 2020. – URL: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.01.20019778> (date accessed: 04.02.2024). – Text : electronic.
27. Cognitive dysfunction and quality of life during pollen season in children with seasonal allergic rhinitis / G. Papapostolou, H. Kiotseridis, K. Romberg [и др.] // *Pediatric Allergy and Immunology.* – 2021. – Т. 32. – № 1. – С. 67-76.
28. Аллергический ринит у детей: влияет ли терапия на когнитивные функции и качество жизни пациентов? / А. Ю. Томилова, Л. М. Торшхоева, Л. С. Намазова-Баранова, Л. М. Кузенкова. – 2008. – Т. 5. – № 1. – С. 46-52.
29. Allergic diseases do not impair the cognitive development of children but do damage the mental health of their caregivers / H.-C. Kuo, L.-S. Chang, Z.-Y. Tsai, L.-J. Wang // *Scientific Reports.* – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 13854.
30. Antileukotrienes in upper airway inflammatory diseases / C. Cingi, N. B. Muluk, K. Ipci, E. Şahin // *Current Allergy and Asthma Reports.* – 2015. – Т. 15. – № 11. – С. 64.
31. Spiro S. G. *Clinical Respiratory Medicine* / S. G. Spiro, G. A. Silvestri, A. Agustí. – 4. – Elsevier Inc., 2012.
32. Инструкция по применению лекарственного препарата «Сингуляр». – 2023.

33. KAAACI Allergic Rhinitis Guidelines: Part 1. Update in Pharmacotherapy / S.-I. Yang, I. H. Lee, M. Kim [et al.] // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2023. – Vol. 15. – KAAACI Allergic Rhinitis Guidelines. – № 1. – P. 19.
34. Lagos J. A. Montelukast in the management of allergic rhinitis / J. A. Lagos, G. D. Marshall // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2007. – Т. 3. – № 2. – С. 327-332.
35. Efficacy of montelukast as prophylactic treatment for seasonal allergic rhinitis / L. Li, R. Wang, L. Cui, K. Guan // *Ear, Nose, & Throat Journal*. – 2018. – Т. 97. – № 7. – С. E12-E16.
36. Comparison of the effects of nasal steroids and montelukast on olfactory functions in patients with allergic rhinitis / A. Dalgic, M. E. Dinc, S. Ulusoy [et al.] // *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. – 2017. – Vol. 134. – № 4. – P. 213-216.
37. Addition to inhaled corticosteroids of leukotriene receptor antagonists versus theophylline for symptomatic asthma: a meta-analysis / X. Chen, Y.-B. Kang, L.-Q. Wang [и др.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2015. – Т. 7. – Addition to inhaled corticosteroids of leukotriene receptor antagonists versus theophylline for symptomatic asthma. – № 4. – С. 644-652.
38. Nayak A. A review of montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis / A. Nayak // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 5. – № 3. – P. 679-686.
39. Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis / M. Okano // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2009. – Vol. 158. – № 2. – P. 164-173.
40. Efficacy of nasal corticosteroids alone or combined with antihistamines or montelukast in treatment of allergic rhinitis / E. Pinar, O. Eryigit, S. Oncel [et al.] // *Auris Nasus Larynx*. – 2008. – Vol. 35. – № 1. – P. 61-66.
41. Goh B.-S. Quality of life assessment in patients with moderate to severe allergic rhinitis treated with montelukast and/or intranasal steroids: a randomised, double-blind, placebo-controlled study / B.-S. Goh, M. I. M. Ismail, S. Husain // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 2014. – Vol. 128. – Quality of life assessment in patients with moderate to severe allergic rhinitis treated with montelukast and/or intranasal steroids. – № 3. – P. 242-248.
42. Price D. B. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma / D. B. Price // *Thorax*. – 2003. – Т. 58. – № 3. – С. 211-216.

43. Management of allergic rhinitis with leukotriene receptor antagonists versus selective H1-antihistamines: a meta-analysis of current evidence / Y. Feng, Y.-P. Meng, Y.-Y. Dong [et al.] // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 17. – Management of allergic rhinitis with leukotriene receptor antagonists versus selective H1-antihistamines. – № 1. – P. 62.
44. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis / M. D. Seidman, R. K. Gurgel, S. Y. Lin [et al.]. – Text : electronic // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2015. – Vol. 152. – Clinical Practice Guideline. – № S1. – URL: <https://aao-hnsfjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0194599814561600> (date accessed: 05.02.2024).
45. Куличенко Т. В. Монтелукаст в лечении аллергических болезней / Т. В. Куличенко // *Педиатрическая фармакология*. – 2006. – Т. 3. – № 4. – С. 32-41.
46. A systematic review and meta-analysis of loratadine combined with montelukast for the treatment of allergic rhinitis / H. Wang, Q. Ji, C. Liao, L. Tian // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Т. 14. – С. 1287320.
47. Gupta V. Efficacy of Montelukast and Levocetirizine as Treatment for Allergic Rhinitis / V. Gupta, P. S. Matreja. – Текст : электронный // *Journal of Allergy & Therapy*. – 2010. – Т. 01. – № 01. – URL: <https://www.omicsonline.org/efficacy-of-montelukast-and-levocetirizine-as-treatment-for-allergic-rhinitis-2155-6121.1000103.php?aid=64> (дата обращения: 05.02.2024).
48. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of montelukast-levocetirizine and montelukast-fexofenadine in patients of allergic rhinitis: A randomized, double-blind clinical trial / M. S. Mahatme, G. N. Dakhale, K. Tadke [и др.] // *Indian Journal of Pharmacology*. – 2016. – Т. 48. – Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of montelukast-levocetirizine and montelukast-fexofenadine in patients of allergic rhinitis. – № 6. – С. 649-653.
49. Does Separate Administration of Montelukast and Levocetirizine Provide Better Results in Perennial Allergic Rhinitis: A Hospital Based Study / S. Chattopadhyay, A. B. Majumdar, A. Sengupta [et al.] // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. – 2019. – Vol. 71. – Does Separate Administration of Montelukast and Levocetirizine Provide Better Results in Perennial Allergic Rhinitis. – № S3. – P. 1674-1678.
50. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy / L. N. Bakhireva, K. L. Jones, M. Schatz [и др.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Т. 119. – № 3. – С. 618-625.
51. Paggiaro P. Montelukast in Asthma: A Review of its Efficacy and Place in Therapy / P. Paggiaro, E. Bacci // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. – 2011. – Т. 2. – Montelukast in Asthma. – № 1. – С. 47-58.

52. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older / B. Williams, G. Noonan, T. F. Reiss [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2001. – Vol. 31. – № 6. – P. 845-854.
53. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged ≥ 6 years / W. Storms, T. M. Michele, B. Knorr [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2001. – Vol. 31. – № 1. – P. 77-87.
54. Koren G. Safety of using montelukast during pregnancy / G. Koren, M. Sarkar, A. Einarson // *Canadian Family Physician*. – 2010. – Т. 56. – № 9. – С. 881-882.
55. Smoking Affects Response to Inhaled Corticosteroids or Leukotriene Receptor Antagonists in Asthma / S. C. Lazarus, V. M. Chinchilli, N. J. Rollings [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 175. – № 8. – P. 783-790.
56. Marques C. F. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects - new insights from a combined metabolic and multiomics approach / C. F. Marques, M. M. Marques, G. C. Justino // *Life Sciences*. – 2022. – Т. 310. – С. 121056.
57. Easter G. Systematic Review and Meta-Analysis of Anxious and Depressive Symptoms in Caregivers of Children With Asthma / G. Easter, L. Sharpe, C. J. Hunt // *Journal of Pediatric Psychology*. – 2015. – Vol. 40. – № 7. – P. 623-632.
58. Blackman J. A. Developmental and Behavioral Comorbidities of Asthma in Children / J. A. Blackman, M. J. Gurka // *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. – 2007. – Vol. 28. – № 2. – P. 92-99.
59. Montelukast and psychiatric disorders in children / S. M. Wallerstedt, G. Brunlöf, A. Sundström, A. L. Eriksson // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2009. – Vol. 18. – № 9. – P. 858-864.
60. Bowers I. Adenoiditis / I. Bowers, C. Shermetaro. – Текст : электронный // *StatPearls*. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536931/> (дата обращения: 23.02.2024).
61. Мультидисциплинарный подход к проблеме ведения детей с частыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей. Основные результаты. / Л. С. Намазова-Баранова, S. G. Губанова, И. В. Зеленкова [и др.] // *Педиатрическая фармакология*. – 2024. – Т. 20. – *Multidisciplinary Approach To The Problem Of Managing Children With Frequent Respiratory Infections Of The Upper Respiratory Tract*. – № 6. – С. 534-545.

62. Хоров О. Г. Монтелукаст в лечении аденоидов / О. Г. Хоров // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2022. – № 2. – С. 240-249.
63. Montelukast in Adenoid Hypertrophy: Its Effect on Size and Symptoms / F. Shokouhi, A. M. Jahromi, M. R. Majidi, M. Salehi // Iranian journal of otorhinolaryngology. – 2015. – Т. 27. – Montelukast in Adenoid Hypertrophy. – № 83. – С. 443-448.
64. Tuhanioğlu B. Evaluation of the effects of montelukast, mometasone furoate, and combined therapy on adenoid size: a randomized, prospective, clinical trial with objective data / B. Tuhanioğlu, S. O. Erkan // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2017. – Т. 47. – Evaluation of the effects of montelukast, mometasone furoate, and combined therapy on adenoid size. – № 6. – С. 1736-1743.
65. Kheirandish L. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children / L. Kheirandish, A. D. Goldbart, D. Gozal // Pediatrics. – 2006. – Т. 117. – № 1. – С. e61-66.
66. Вайман О. А. Перспективы применения антилейкотриеновых препаратов у детей с патологией лимфоузлов / О. А. Вайман // Российская оториноларингология. – 2009. – № 2. – С. 184-189.
67. Novel Classification System of Adenoids Based on Appearance and Its Relationship with Drug Therapy / H. Chang, X. Zhang, L. An [et al.] // International Archives of Allergy and Immunology. – 2023. – Vol. 184. – № 7. – P. 634-642.
68. Expert Consensus Statement: Management of Pediatric Persistent Obstructive Sleep Apnea After Adenotonsillectomy / S. L. Ishman, S. Maturo, S. Schwartz [et al.] // Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2023. – Vol. 168. – Expert Consensus Statement. – № 2. – P. 115.
69. The relationship between allergic status and adenotonsillar regrowth: a retrospective research on children after adenotonsillectomy / Z. Huo, J. Shi, Y. Shu [и др.] // Scientific Reports. – 2017. – Т. 7. – The relationship between allergic status and adenotonsillar regrowth. – С. 46615.
70. Leukotriene Pathways and In Vitro Adenotonsillar Cell Proliferation in Children With Obstructive Sleep Apnea / E. Dayyat, L. D. Serpero, L. Kheirandish-Gozal [и др.] // Chest. – 2009. – Т. 135. – № 5. – С. 1142-1149.
71. Kheirandish-Gozal L. Montelukast for Children with Obstructive Sleep Apnea: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial / L. Kheirandish-Gozal, H. P. R. Bandla, D. Gozal // Annals of the American Thoracic

Society. – 2016. – Т. 13. – Montelukast for Children with Obstructive Sleep Apnea. – № 10. – С. 1736-1741.

72. Leukotriene Modifier Therapy for Mild Sleep-disordered Breathing in Children / A. D. Goldbart, J. L. Goldman, M. C. Veling, D. Gozal // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2005. – Т. 172. – № 3. – С. 364-370.

73. Clinical effect of montelukast sodium combined with inhaled corticosteroids in the treatment of OSAS children / D.-Z. Yang, J. Liang, F. Zhang [и др.] // Medicine. – 2017. – Т. 96. – № 19. – С. e6628.

74. Ta N. Will we ever cure nasal polyps? / N. Ta // Annals of The Royal College of Surgeons of England. – 2019. – Т. 101. – № 1. – С. 35-39.

75. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 Rhinology. 2020 Suppl. 29: 1-464. / W. J. Fokkens, V. J. Lund, P.W. Hopkins [и др.] // Rhinology journal. – 2020. – Т. 58. – EPOS 2029. – Suppl. 29: 1-464.

76. Stevens W. W. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / W. W. Stevens, R. P. Schleimer, R. C. Kern // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice. – 2016. – Т. 4. – № 4. – С. 565-572.

77. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps / L. Van Gerven, C. Langdon, A. Cordero [и др.] // The Laryngoscope. – 2018. – Т. 128. – № 8. – С. 1743-1751.

78. Comparison of montelukast and mometasone furoate in the prevention of recurrent nasal polyps / E. Vuralkan, C. Saka, I. Akin [и др.] // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. – 2012. – Т. 6. – № 1. – С. 5-10.

79. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma / T. M. Laidlaw, J. Mullol, K. M. Woessner [и др.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice. – 2021. – Т. 9. – № 3. – С. 1133-1141.

80. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic rhinitis as different multimorbid treatable traits in asthma / J. A. Castillo, V. Plaza, G. Rodrigo [и др.]. – Текст : электронный // Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global. – 2023. – Т. 2. – № 4. – URL: [https://www.jaci-global.org/article/S2772-8293\(23\)00059-0/fulltext](https://www.jaci-global.org/article/S2772-8293(23)00059-0/fulltext) (дата обращения: 07.02.2024).

81. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis / C. Schäper, O. Noga, B. Koch [и др.] // Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology. – 2011. – Т. 21. – № 1. – С. 51-58.

82. The role of cysteinyl leukotrienes and their receptors in refractory nasal polyps / J. Du, L. Ba, J. Zhou [и др.] // *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*. – 2017. – Т. 126. – С. 39-48.
83. Asero R. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity / R. Asero, G. Bottazzi // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2001. – Т. 86. – Nasal polyposis. – № 3. – С. 283-285.
84. Роль блокаторов лейкотриеновых рецепторов в терапии аллергического ринита в сочетании с полипозным риносинуситом / Е. Л. Савлевич, О. М. Курбачева, А. В. Зурочка [и др.] // *медицинский совет*. – 2022. – № 8. – С. 111-116.
85. Montelukast versus inhaled mometasone for treatment of otitis media with effusion in children: A randomized controlled trial / M. B. Rahmati, F. Safdarian, B. Shiroui [и др.] // *Electronic Physician*. – 2017. – Т. 9. – Montelukast versus inhaled mometasone for treatment of otitis media with effusion in children. – № 7. – С. 4890-4894.
86. Pharmacotherapy focusing on for the management of otitis media with effusion in children: Systematic review and meta-analysis / R. Ikeda, H. Hidaka, M. Ito [и др.] // *Auris, Nasus, Larynx*. – 2022. – Т. 49. – Pharmacotherapy focusing on for the management of otitis media with effusion in children. – № 5. – С. 748-754.
87. The effects of methylprednisolone, montelukast and indomethacine in experimental otitis media with effusion / G. Aynali, M. Yariktaş, H. Yasan [и др.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2011. – Т. 75. – № 1. – С. 15-19.
88. Combs J. T. The effect of montelukast sodium on the duration of effusion of otitis media / J. T. Combs // *Clinical Pediatrics*. – 2004. – Т. 43. – № 6. – С. 529-533.
89. Schoem S. R. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study of montelukast's effect on persistent middle ear effusion / S. R. Schoem, A. Willard, J. T. Combs // *Ear, Nose, & Throat Journal*. – 2010. – Т. 89. – № 9. – С. 434-437.
90. Effect of combination of montelukast and levocetirizine on otitis media with effusion: a prospective, placebo-controlled trial / C. K. Ertugay, C. Cingi, A. Yaz [и др.] // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2013. – Т. 133. – Effect of combination of montelukast and levocetirizine on otitis media with effusion. – № 12. – С. 1266-1272.

91. Блокатор лейкотриеновых рецепторов в комплексном лечении экссудативного среднего отита у больных аллергическим ринитом / Т. А. Машкова, А. Б. Мальцев, Л. А. Алкилани, Л. Н. Антакова // *Современные проблемы науки и образования (Modern Problems of Science and Education)*. – 2021. – № 3 2021. – С. 71-71.
92. Montelukast and neuropsychiatric events - a sequence symmetry analysis / C. W. Fox, C. L. Khaw, A. K. Gerke, B. C. Lund // *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*. – 2022. – Т. 59. – № 12. – С. 2360-2366.
93. Investigation of the relationship between chronic montelukast treatment, asthma and depression-like behavior in mice / B. C. Tel, G. Telli, S. Onder [и др.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2021. – Т. 21. – № 1. – С. 27.
94. Adverse drug reactions of montelukast and pranlukast: Analysis of the Korea database / E.-Y. Shin, J.-H. Jin, M.-K. Kang [и др.] // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. – 2022. – Adverse drug reactions of montelukast and pranlukast.
95. Leukotriene Receptor Antagonists and Risk of Neuropsychiatric Entities: A Meta-Analysis of Observational Studies / L. Bai, Y. Xu, T. Pan [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2023. – Vol. 11. – Leukotriene Receptor Antagonists and Risk of Neuropsychiatric Entities. – № 3. – P. 844-854.e9.
96. Neuropsychiatric events associated with montelukast in patients with asthma: a systematic review / C. W. H. Lo, S. Pathadka, S. X. Qin [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2023. – Vol. 32. – Neuropsychiatric events associated with montelukast in patients with asthma. – № 169. – P. 230079.
97. Montelukast and risk for antidepressant treatment failure / H. Chung, K. Hanken, A. K. Gerke, B. C. Lund // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2023. – Т. 164. – С. 111075.
98. Al-Beltagi M. Autism medical comorbidities / M. Al-Beltagi // *World Journal of Clinical Pediatrics*. – 2021. – Т. 10. – № 3. – С. 15-28.

