

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. РОЛЬ И МЕСТО АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Г. А. Новик, Е. Г. Халева

Бронхиальная астма (БА) — это наиболее частое хроническое заболевание детского возраста и одна из основных причин детской смертности от хронических заболеваний. Обострение БА является частой причиной пропусков школы, поступления в отделение интенсивной терапии и госпитализации [1].

Для того чтобы выработать единый подход к диагностике и лечению БА, были созданы несколько важных международных рекомендаций: Национальная программа по обучению и профилактике бронхиальной астмы (NAEPF), Британское руководство по лечению астмы, Международный консенсус по астме у детей (ICON), Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA). GINA — это важный документ, определяющий дальнейшее направление диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы, основанный на новейших достижениях в области медицины, фармакологии и молекулярной биологии. Многие национальные рекомендации, в том числе и рекомендации Союза педиатров России, практически полностью базируются на принципах Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы.

Согласно новому определению, бронхиальная астма — это гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и диагностируется по респираторным симптомам свистящего дыхания с удлинённым выдохом (визинга), одышки, стеснения в груди или кашля, переменных по длительности и интенсивности, в сочетании с обратимой обструкцией дыхательных путей. Диагностика БА должна основываться на анамнезе и характерной симптоматике, особенно это актуально для детей раннего возраста, а также на доказательстве обратимой обструкции дыхательных путей по тесту с бронходилататором или по другим тестам. Постановка тестов, подтверждающих диагноз БА, рекомендована до начала базисного лечения. Следует учесть, что на фоне базисной терапии, иногда достаточно длительной, не удается подтвердить обратимость и наличие скрытого бронхоспазма. Это не значит, что у больного нет БА. Если невозможно подтвердить диагноз БА с помощью теста с бронходилататором, то необходимо снова повторить этот тест позже или начать проводить пробное лечение для исключения или подтверждения диагноза БА. Назначение пробного базисного лечения может значительно облегчить диагностику и выбор дальнейшей тактики лечения.

Оценивая уровень контроля, БА подразделяют на хорошо контролируемую, частично контролируемую и плохо контролируемую. Критерии остались такие же, как в предыдущем издании GINA, — наличие дневных симптомов более чем 2 раза в неделю, ночные пробуждения из-за астмы, прием препаратов неотложной помощи более чем 2 раза в неделю и наличие любых нарушений деятельности вследствие БА. Однако оценка объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) отнесена к факторам риска для неблагоприятного прогноза. Тяжесть БА оценивается ретроспективно по уровню терапии, необходимой для контроля симптомов и обострений.

У многих пациентов БА начинается в раннем возрасте. В GINA-2015 акцентируется внимание на наличии у детей младше 5 лет трех паттернов свистящего дыхания (рис. 1). Первая группа детей — это дети с такими характерными симптомами, как кашель, затрудненное дыхание и визинг, которые длятся менее 10 дней в течение инфекции верхних дыхательных путей (ВДП), повторяются 2–3 раза в год, и данные симптомы

отсутствуют между эпизодами затрудненного дыхания и/или визинга. Следующая группа включает пациентов, у которых длительность симптомов увеличена (> 10 дней в течение инфекции ВДП), частота эпизодов > 3 в год или тяжелые эпизоды и/или ночные ухудшения, между эпизодами ребенок может иметь редкий кашель, визинг или затрудненное дыхание. И третий паттерн — то же самое, как и в предыдущем случае, плюс отягощенная наследственность по атопии, или у ребенка уже есть проявления той или иной аллергической патологии. Характерные признаки БА у детей 5 лет и младше: кашель, визинг, затрудненное дыхание или одышка, снижение активности, положительный эффект от пробного лечения низкими дозами ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и бета-2-агонистами короткого действия (КДБА) (табл. 1).



**Характерные признаки бронхиальной астмы у детей 5 лет и младше.
Адаптировано из Global Initiative for Asthma 2015**

Таблица 1

Черты	Характерные признаки астмы
Кашель	Рецидивирующий или постоянный непродуктивный кашель, который может усиливаться ночью или сопровождаться визингом и затрудненным дыханием. Кашель возникает при физической нагрузке, смехе, плаче или воздействии табачного дыма при отсутствии сопутствующей респираторной инфекции
Визинг	Рецидивирующий визинг в течение сна или под влиянием триггеров, таких как физическая нагрузка, смех, плач или воздействие табачного дыма или поллютантов
Затрудненное дыхание или одышка	При физической нагрузке, смехе или плаче
Снижение активности	Не бегают, играют или смеются, как другие дети, раньше устает при прогулках (хочет, чтобы взяли на руки)
Аллергологический анамнез или аллергия у родственников	Другие аллергические болезни (атопический дерматит или аллергический ринит). Астма в первом поколении у родственников
Пробное лечение низкими дозами ИГКС или КДБА	Клиническое улучшение в течение 2–3 месяцев базового лечения и ухудшение состояния после отмены

Круг дифференциальной диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста широк и требует тщательного сбора анамнеза и проведения дополнительных тестов. При наличии у ребенка младшего возраста кашля и визинга необходимо исключить рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей (НДП), бронхолегочную дисплазию, аномалии развития трахеи и бронхов, врожденные пороки сердца, гастроэзофагеальный рефлюкс, инородное тело, туберкулез, врожденные и наследственные заболевания, муковисцидоз, гипотиреоз, узелковый периартериит, объемные процессы в грудной клетке и целый ряд более редко встречающихся заболеваний (табл. 2).

Таблица 2

Дифференциальный диагноз бронхиальной астмы у детей 5 лет и младше.
Адаптировано из Global Initiative for Asthma 2015

Состояние	Типичные черты
Рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей	Кашель, насморк в течение < 10 дней; незначительные хрипы, бессимптомное течение между инфекциями
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Кашель при кормлении; рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей; рвота, особенно после большого количества пищи; плохой ответ на терапию астмы
Аспирация инородного тела	Эпизод резко возникшего, сильного кашля и/или стридора при кормлении или игре; рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей и кашель; локальные хрипы
Трахеомаляция или бронхомаляция	Шумное дыхание при плаче или кормлении, или инфекции ВДП; грубый кашель; затрудненный вдох или выдох, симптомы часто присутствуют с рождения; плохой ответ на терапию астмы
Туберкулез	Постоянное шумное дыхание и кашель; температура не проходит при использовании обычных антибиотиков; увеличенные лимфоузлы; плохой ответ на ИКС или бронходилататоры; тубконтакт
Врожденный порок сердца	Сердечный шум; цианоз во время еды; отставание в развитии; тахикардия; тахипноз или гепатомегалия; плохой ответ на терапию астмы
Муковисцидоз	Кашель, начавшийся с периода новорожденности, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, мальабсорбция, стеаторея
Первичная цилиарная дискинезия	Кашель, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, хронические отиты и гаймориты, плохой ответ на терапию астмы, транспозиция магистральных сосудов (у ~50% детей с этой патологией)
Двойная дуга аорты	Плохой ответ на терапию астмы, частое шумное дыхание
Бронхопульмональная дисплазия	Недоношенный ребенок, очень низкая масса тела, необходимость в длительной механической вентиляции или дополнительном кислороде, затрудненное дыхание с рождения
Иммунодефицит	Рецидивирующие лихорадки и инфекции (включая нереспираторные), отставание в развитии

Главная цель терапии больных бронхиальной астмой — это достижение контроля и управление бронхиальной астмой. Согласно схеме, приведенной в GINA-2015 для детей младше 5 лет, из терапии полностью исключены кромоны в связи с недостаточной эффективностью, но имеющие хороший профиль безопасности. Длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА) в комбинации с иГКС также исключены в связи с отсутствием в настоящее время достаточной доказательной базы по безопасности их использования в этой возрастной группе. На первой ступени следует использовать по требованию КДБА. На второй ступени — ежедневные низкие дозы иГКС или антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Двигаясь *step-up*, на третьей ступени — двойная низкая доза иГКС или сочетание низких доз иГКС с АЛТР. И на четвертой ступени — увеличение дозы иГКС (рис. 2). В GINA-2014 года было введено такое понятие, как краткосрочная *step-up*-терапия на 1–2 недели, например, при вирусной инфекции или экспозиции аллергенов. Данное изменение плана лечения позволяет усилить противовоспалительную терапию (добавив к получаемым иГКС антилейкотриеновые препараты или назначить препарат из этой группы «наивным» больным астмой) и уменьшить риск обострения заболевания при возникновении острой респираторной инфекции.



Создание и широкое использование в первую очередь ИГКС существенно повлияло на возможности достижения контроля течения астмы. ИГКС, обладая мощным противовоспалительным действием, воздействуют на основные механизмы формирования БА. Но, несмотря на использование ИГКС, у части больных все же не удается достигнуть контроля над течением заболевания. И данное обстоятельство диктует необходимость использовать в лечении БА препараты, относящиеся к другим фармакологическим группам. За последние 50 лет разрешены к использованию в лечении БА у детей только две новые группы препаратов: антилейкотриеновые препараты и анти-IgE-антитела.

В настоящее время в клинической практике широко используют высокие дозы ИГКС через небулайзер в сочетании с небулированными формами КДБА при появлении обструкции на фоне респираторной вирусной инфекции. Помимо купирования бронхообструкции при вирус-индуцированном визинге предполагается получение и протективного эффекта ИГКС для предотвращения последующих рецидивов визинга. Так, при рецидивирующих эпизодах острого визинга лечение высокими дозами ИГКС (1600–2000 мкг/день по беклометазону, разделенной на 4 приема/день, 5–10 дней с начала вирусной респираторной инфекции или ухудшении астмы) ассоциировалось с некоторым улучшением клиники у новорожденных и маленьких детей [2–4]. По результатам других исследований данная тактика не привела к изменению эволюции формирования БА у детей из группы риска по аллергическим заболеваниям. Было проведено трехлетнее наблюдение за 301 новорожденным, получавшим будесонид 400 мкг/день или плацебо после первого эпизода визинга в течение 2 недель начиная с третьего дня каждого эпизода визинга. В результате не было получено различий в количестве бессимптомных дней или в необходимости назначения оральных кортикостероидов (ОКС) как в группе получавших ИГКС, так и в группе плацебо [5].

В исследовании MIST изучали назначение ИГКС при инфекции респираторного тракта у дошкольников с рецидивирующим визингом, риском развития БА и эпизодами визинга [6]. Сравнивался ежедневный прием низких доз будесонида в ингаляциях и эпизодический

прием высоких доз будесонида в ингаляциях на ночь в течение 7 дней. Был получен одинаковый эффект при регулярном и эпизодическом приеме ИГКС. Выбор схемы назначения ИГКС (регулярный, интермиттирующий и режим по потребности) у детей с везингом в клинической практике до сих пор является предметом дискуссий.

Большинство исследований, оценивающих системные эффекты ИГКС, брали за основу результаты, полученные у детей старше 5 лет. Международные согласительные документы утверждают, что у детей младшей возрастной группы, как и у старших детей, индивидуально подобранные дозы ИГКС безопасны и потенциальный риск побочного действия обоснован их клинической эффективностью [7–9]. В целом низкие дозы ИГКС не ассоциировались с любыми серьезными побочными системными эффектами в клинических исследованиях, поэтому эта терапия рассматривается как безопасная [3, 8–17]. Хотя существуют данные, указывающие на то, что высокие дозы ассоциировались с заметными системными эффектами (темповая задержка роста и влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему) даже в первый год терапии [3, 7–17]. Эти эффекты такие же, как и в исследованиях, проведенных у старших детей. Влияние на рост было накопительное при продолжении длительного лечения [18–20]. Дети, которые находились на лечении флутиказоном пропионатом в течение двух лет в возрасте двух или трех лет [7], догнали в росте своих сверстников через два года после прекращения терапии ИГКС. Ретроспективный анализ показал, что у детей младше двух лет и при весе <15 кг не был зафиксирован этот скачок в росте [21]. Согласно двум систематическим обзорам, опубликованным в кокрайновской библиотеке, дети с персистирующей БА, находящиеся на ежедневной терапии ИГКС, растут на 0,5 см меньше в течение первого года лечения [22, 23]. Первый систематический обзор включал 25 исследований: 8471 ребенок с легкой и среднетяжелой БА, из которых 5128 были на лечении ИГКС, а остальные дети получали плацебо. ИГКС давали в низкой или средней дозе на протяжении от 3 месяцев до 4–6 лет. Средние показатели прибавок роста за год лечения были в среднем 6–9 см в группе контроля и на 0,5 см меньше в группе ИГКС [22]. Второй систематический обзор также оценивал влияние низких или средних доз ИГКС на рост у 728 детей с легкой и среднетяжелой персистирующей БА в течение года. В результате дети на низких дозах имели более высокую прибавку в росте на четверть сантиметра (5,74 в год, по сравнению с 5,94 см в год при терапии средними дозами) [23]. Еще один метаанализ, состоящий из 16 рандомизированных клинических исследований, также показал, что годовая терапия ИГКС значительно снижает скорость роста у детей с различной степенью тяжести бронхиальной астмы [среднее различие –0,48 см/год (95% ДИ от –0,66 до –0,29)]. Окончательный рост у взрослого больного бронхиальной астмой был снижен в среднем на 1,20 см (95% ДИ от –1,90 см до –0,50 см) при лечении будесонидом по сравнению с плацебо [24].

Другая группа препаратов, широко используемая у детей, — это АЛТР, которые также имеют выраженный противовоспалительный эффект и высокий профиль безопасности. Лейкотриены — это важнейшие провоспалительные медиаторы, синтезируемые *de novo* клетками дыхательных путей (альвеолярными макрофагами и тучными клетками) и воспалительного инфильтрата (эозинофилами и нейтрофилами) при их активации. Цистеиниловые лейкотриены C4, D4, E4 образуются из арахидоновой кислоты при участии 5-липоксигеназы и пептидаз. Они являются ключевыми медиаторами в патогенезе бронхиальной астмы: индуцируют продукцию слизи, развитие отека, эозинофилии и бронхоспазма.

Согласно рекомендациям Британского торакального общества (British Thoracic Society, BTS), АЛТР могут назначаться как альтернатива ИГКС или в качестве добавочной терапии у тех

детей, кто не полностью ответил на лечение иГКС [25]. Гайдлайн, опубликованный Национальным институтом здравоохранения (National Institute of Health, NIH), рекомендует назначение АЛТР для маленьких детей в качестве преодоления трудности использования ингаляционных устройств или когда присутствует низкий комплаенс [26].

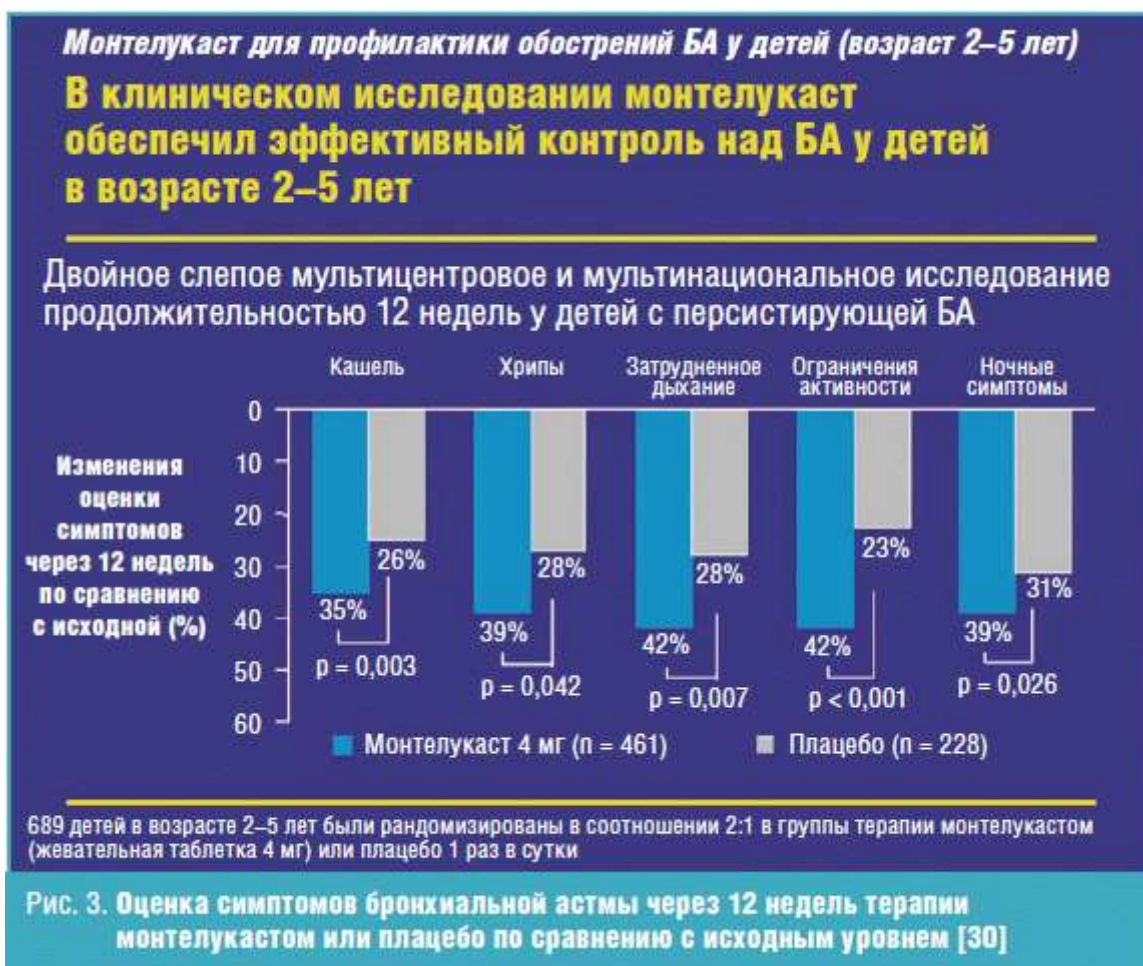
Эффективность монтелукаста в качестве базового препарата при рецидивирующим вирус-индуцированным визинге у маленьких детей была подтверждена в нескольких крупных рандомизированных исследованиях. Было проведено проспективное, открытое, рандомизированное исследование 595 детей раннего возраста из группы высокого риска развития аллергических заболеваний. У всех детей был диагностирован визинг после РС-вирусной инфекции и назначен монтелукаст курсом в течение 12 недель. Эффективность монтелукаста оценивалась по шкале оценки клинических симптомов, функции легких, использованию КДБА и постановке диагноза инфантильной астмы. После 12 недель лечения получены значительные различия в оценке по шкале симптомов в отношении кашля, визинга, явления визинга на нагрузку, а также уменьшение числа госпитализаций и дней с использованием КДБА ($p < 0,05$). Диагноз бронхиальной астмы был поставлен в 9,6% (57 детей из 595). В результате авторы приходят к выводу, что монтелукаст клинически эффективен в лечении вирус-индуцированного визинга, улучшении функции легких и снижении риска инфантильной астмы [27].

Хорошо известен факт нарастания частоты обращений за оказанием экстренной помощи для детей с БА в осенне-зимний период в связи с увеличением случаев острых респираторных инфекций. Было проведено мультицентровое, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в течение 12 месяцев у 220 детей 2–14 лет с интермиттирующей БА. 113 детей получали плацебо, 107 получали монтелукаст в дозе 4 мг для детей 2–5 лет и 5 мг для 6–14 лет. Было важно, что лечение иницировалось родителями в начале каждой инфекции ВДП или симптомов астмы. Лечение продолжали минимум 7 дней или до тех пор, пока симптомы были компенсированы в течение 48 часов, но максимум 20 дней. В результате терапии монтелукастом симптомы БА были снижены на 14% и ночные пробуждения от БА на 8,6% ($p = 0,043$). Количество выданных справок школьникам уменьшилось на 37% и больничных листов по уходу за ребенком на 33% ($p < 0,0001$) [28].

Представляет интерес еще одно исследование выраженного противовоспалительного эффекта монтелукаста у маленьких детей. В плацебо-контролируемом исследовании с участием 42 детей с бронхиальной астмой в возрасте 2–5 лет монтелукаст был добавлен к базовой терапии на 45 дней в осенний период, и это привело к уменьшению числа дней обострения БА у мальчиков, но не у девочек [29].

Особенно важно учитывать возможность использования АЛТР для снижения стероидной нагрузки у детей с бронхиальной астмой. Было проведено рандомизированное, двойное плацебо-контролируемое исследование у 76 детей с астмой в возрасте 6–14 лет, с сенсibilизацией к клещам домашней пыли. Исследовали возможность снижения дозы иГКС, частоту обострений, функцию легких, АСТ-тест и изменение ОФВ₁ при выполнении теста на беговой дорожке в группе детей, получающих иГКС, иГКС + монтелукаст и иГКС + плацебо. В результате исследования авторы приходят к выводу, что целесообразно добавление монтелукаста к терапии иГКС у детей с астмой для снижения кумулятивной дозы иГКС при хорошем контроле над симптомами. Кроме того, сочетание иГКС и монтелукаста привело к снижению числа обострений и достижению лучшего контроля бронхоконстрикции, индуцированной физической нагрузкой [30].

Еще одно исследование, оценивающее на протяжении 12 недель эффективность монтелукаста в качестве монотерапии или в комбинации с иГКС, подтвердило эффективность использования АЛТР у детей, больных астмой. Это мультицентровое, открытое, наблюдательное исследование у детей ($6,9 \pm 3,4$ года) с неконтролируемой астмой. Было обследовано 328 пациентов, из которых 76 (23,2%) были на монотерапии монтелукастом и 252 (76,8%) на комбинированной: иГКС + монтелукаст. Через 4 недели 61,3% и 52,9% пациентов с моно- и комбинированной терапией соответственно достигли контроля над астмой, и через 12 недель эта пропорция увеличилась до 75% и 70,9%. В группе детей с монотерапией по результатам АСQ-теста по контролю над астмой было отмечено улучшение симптомов (среднее \pm SD $1,67 \pm 0,69$, $0,71 \pm 0,70$ и $0,50 \pm 0,52$ исходно, 4 и 12 недель соответственно; $p < 0,001$). В группе иГКС + монтелукаст средняя оценка АСQ-теста значительно улучшилась с $2,02 \pm 0,83$ исходно до $0,90 \pm 0,86$ в 4 недели и $0,64 \pm 0,86$ в 12 недель ($p < 0,001$). После 12 недель лечения монтелукастом в качестве добавочной терапии 22,6% пациентов снизили дозу иГКС. Одинаковые результаты были получены в группе школьников и дошкольников. Авторы исследования пришли к выводу, что монотерапия монтелукастом или в комбинации с иГКС является эффективной стратегией в достижении контроля над астмой у детей [31].



Учитывая существенно более высокую безопасность антилейкотриеновых препаратов по сравнению с иГКС, были проведены многочисленные исследования по сравнению эффективности этих двух групп лекарственных средств. В канадское исследование были включены 227 детей в возрасте от 2 до 17 лет с легкой или средней тяжести астмой, получавшие либо иГКС (в низкой или средней дозе 250 мкг/день по беклометазону или его эквиваленту), или АЛТР в виде монотерапии. Дети, которые получали АЛТР, были

соотнесены 1:3 с детьми на иГКС по возрасту, полу, предыдущей истории обострений. Результаты оценивались по необходимости в приеме пероральных кортикостероидов, их дозировке и длительности приема, наличию обострений и госпитализации, использованию КДБА. В результате, в отличие от АЛТР, монотерапия иГКС незначительно снижает потребность в назначении ОКС или влияет на число обращений за неотложной помощью и ассоциировалась с более высоким уровнем госпитализаций и использованием КДБА. Эти, на первый взгляд, неожиданные результаты могут быть объяснены превалированием недостаточной продолжительности приема иГКС и низким комплаенсом в группе детей, получающих иГКС в виде монотерапии, чем в группе детей, получающих АЛТР [32].

Целью другого двойного слепого, мультицентрового, мультинационального исследования в 93 центрах по всему миру, включая 56 в США и 21 в странах Африки, Австралии, Европе, Северной и Южной Америке, было оценить эффективность монтелукаста у детей младшего возраста с персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой. Обследовано 689 детей в возрасте 2–5 лет, которые в течение 12 недель принимали монтелукаст в дозе 4 мг (461 пациент) или плацебо (228 пациентов). У всех детей была диагностирована персистирующая бронхиальная астма, требующая использование бета-2-агонистов. В результате через 12 недель терапия монтелукастом значительно улучшила уровень контроля над бронхиальной астмой по сравнению с плацебо в отношении наличия дневных и ночных симптомов, ежедневном использовании бета-2-агонистов, количестве бессимптомных дней, частоте обострений бронхиальной астмы, необходимости использования терапии по требованию, качестве жизни и уровне эозинофилов в периферической крови. Клинический эффект был виден уже с первого дня терапии монтелукастом. Не было отмечено значимых различий в частоте выявления клинических побочных эффектов, лабораторных находок или повышенных уровней трансаминаз в сыворотке крови [33].

Основные клинические ситуации, при которых назначается монтелукаст, суммированы в табл. 3. Они включают доказанные и дискуссионные положения, при которых до сих пор изучаются возможности назначения монтелукаста. Монтелукаст — это безопасный препарат с хорошим противовоспалительным эффектом в респираторных путях [34] и сильным бронхотекторным эффектом [35]. Отличный профиль безопасности монтелукаста и возможность однократного приема через рот способствуют хорошему комплаенсу и отражают основные преимущества его использования у детей младшего возраста. Более того, монтелукаст является хорошей альтернативой иГКС у детей с плохим комплаенсом или у детей с побочными эффектами от длительной терапии стероидами.

Основные клинические ситуации использования монтелукаста у детей дошкольного возраста с эпизодами визинга [36]		Таблица 3
Доказано	Дискуссионные вопросы	
Эффективность при эпизодическом (вирусном) визинге	Эффективность прерывистых курсов при тяжелом рецидивирующем визинге	
Эффективность при визинге, обусловленном множеством триггеров	Эффективность при комбинированной терапии с иГКС у детей с визингом	
Уменьшение воспаления в респираторных путях	Эффективность после тяжелого бронхоолита, обусловленного РС-вирусом	
Отличный профиль безопасности	Эффективность при острых обострениях	
Хороший комплаенс за счет однократного приема внутрь	Критерий отбора пациентов с визингом для монотерапии или для комбинированной с иГКС	

Заключение

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов являются эффективными противовоспалительными препаратами для лечения БА у детей с аллергической астмой, наличием вирус-индуцированного визинга и бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой. Существенное значение данной группы препаратов в профилактике обострений бронхиальной астмы. Со времени первых клинических испытаний до сегодняшнего дня область применения этого класса лекарств постоянно расширяется. Будущие исследования в этой области должны включать в себя разработку критериев отбора пациентов для монотерапии монтелукастом или в виде комбинированной терапии, а также поиск биомаркеров для прогноза ответа на терапию.

Литература

1. *Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R.* The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report // *Allergy*. 2004; 59: 469–478.
2. *Ducharme F. M., Lemire C., Noya F. J.* et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children // *N Engl J Med*. 2009; 360: 339–353.
3. *Connett G., Lenney W.* Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide // *Arch Dis Child*. 1993; 68: 85–87.
4. *Wilson N. M., Silverman M.* Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home // *Arch Dis Child*. 1990; 65: 470–410.
5. *Bisgaard H., Hermansen M. N., Loland L., Halkjaer L. B., Buchvald F.* Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing // *N Engl J Med*. 2006; 354: 1998–2005.
6. *Zeiger R. S., Mellon M., Chipps B.* et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): clinically meaningful changes in score // *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 983–988.
7. *Guilbert T. W., Morgan W. J., Zeiger R. S.* et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma // *N Engl J Med*. 2006; 354: 1985–1997.
8. *Baker J. W., Mellon M., Wald J., Welch M., Cruz-Rivera M., Walton-Bowen K.* A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants // *Pediatrics*. 1999; 103: 414–421.
9. *Teper A. M., Colom A. J., Kofman C. D., Maffey A. F., Vidaurreta S. M., Bergada I.* Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing // *Pediatr Pulmonol*. 2004; 37: 111–115.
10. *Nielsen K. G., Bisgaard H.* The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children // *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1500–1506.
11. *Roorda R. J., Mezei G., Bisgaard H., Maden C.* Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate // *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 540–546.
12. *Bisgaard H., Gillies J., Gronewald M., Maden C.* The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study // *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 126–131.
13. *Chavasse R. J., Bastian-Lee Y., Richter H., Hilliard T., Seddon P.* Persistent wheezing in infants with an atopic tendency responds to inhaled fluticasone // *Arch Dis Child*. 2001; 85: 143–148.
14. *Hofhuis W., van der Wiel E. C., Nieuwhof E. M.* et al. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 328–333.

15. *Ilangovan P., Pedersen S., Godfrey S., Nikander K., Noviski N., Warner J. O.* Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension // *Arch Dis Child*. 1993; 68: 356–359.
16. *Murray C. S., Woodcock A., Langley S. J., Morris J., Custovic A.* Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomized, control study // *Lancet* 2006; 368: 754–762.
17. *Pao C. S., McKenzie S. A.* Randomized controlled trial of fluticasone in preschool children with intermittent wheeze // *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 945–949.
18. *Pedersen S.* Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 521–535.
19. *Agertoft L., Pedersen S.* Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma // *N Engl J Med*. 2000; 343: 1064–1069.
20. *Kelly H. W., Sternberg A. L., Lescher R.* et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height // *N Engl J Med*. 2012; 367: 904–912.
21. *Guilbert T. W., Mauger D. T., Allen D. B.* et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone // *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 956-63.e1-7.
22. *Zhang L., Prietsch S. O. M., Ducharme F. M.* Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD009471. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009471.pub2>.
23. *Pruteanu A. I., Chauhan B. F., Zhang L., Prietsch S. O. M., Ducharme F. M.* Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose response effects on growth // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD009878. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009878.pub2.1>.
24. *Loke Y. K., Blanco P., Thavarajah M., Wilson A. M.* Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS ONE*. 2015; 10 (7): e0133428. doi: 10.1371/journal.pone.0133428.
25. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network: British Guideline on the management of asthma.
26. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. <http://www.nhlbi.nih.gov>. Last access on: 09 February 2012.
27. *Zou Y.-X.* et al. Clinical efficacy of montelukast sodium in treating infantile wheezing // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18: 775–780.
28. *Colin F. Robertson* et al. Short-course Montelukast for intermittent asthma in children // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007. Vol 175. p. 323–329.
29. *Johnson N. W., Mandhane P. J., Dai J.* et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy // *Pediatrics*. 2007; 120: e702–712.
30. *Stelmach* et al. Do children with stable asthma benefit from addition of montelukast to inhaled corticosteroids: Randomized, placebo controlled trial//*Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2015, 31, 42–48.
31. *Bérubé* et al. Effectiveness of montelukast administered as monotherapy or in combination with inhaled corticosteroid in pediatric patients with uncontrolled asthma: a prospective cohort study // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2014, 10: 21.
32. *Ducharme F. M., Gingras J., Allen-Ramey F. C., Maiese E. M., Noya F. J. D.* // *Current Medical Research & Opinion*. 2012, Vol. 28, № 1, 111–119.
33. *Knorr B.* et al. Montelukast, a Leukotriene Receptor Antagonist, for the Treatment of Persistent Asthma in Children Aged 2 to 5 Years // *Pediatrics*. 2001. Vol. 108. № 3.

34. *Straub D. A., Minocchieri S., Moeller A., Hamacher J., Wildhaber J. H.* The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old // *Chest*. 2005, 127: 509–514.
35. *Bisgaard H., Nielsen K. G.* Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children // *Am J Respir Crit Care Med*. 2000, 162: 187–190.
36. *Montella et al.* Update on leukotriene receptor antagonists in preschool children wheezing disorders Italian // *Journal of Pediatrics*. 2012, 38: 29.