

О.И. Симонова^{1,2}, Ю.В. Горина¹, А.А. Алексеева^{1,2}, А.А. Томилова^{1,2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Бронхообструктивный синдром у детей: новое решение старой проблемы

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 10.04.2015 г., принята к печати: 27.04.2015 г.

Бронхообструктивный синдром — широко распространенное у детей патологическое состояние. К развитию этого синдрома при бронхиальной астме приводит аллергическое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей с участием лейкотриенов. Установлено, что блокирование лейкотриеновых рецепторов с помощью препаратов монтелукаста оказывает терапевтическое воздействие, в т. ч. и у детей с возраста 2 лет. Препараты хорошо переносятся, способны предупреждать постнагрузочный бронхоспазм и в некоторых клинических ситуациях могут использоваться в качестве альтернативы глюкокортикоидам.

Ключевые слова: дети, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, аллергическое воспаление, лейкотриены, монтелукаст.

(Для цитирования: Симонова О.И., Горина Ю.В., Алексеева А.А., Томилова А.А. Бронхообструктивный синдром у детей: новое решение старой проблемы. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (2): 276–280. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1298)

В повседневной практике педиатры довольно часто используют термин «бронхообструктивный синдром» (БОС), или «синдром бронхиальной обструкции». Следует сразу отметить, что это понятие характеризует лишь форму патологии, но не является диагнозом. Под маской БОС скрывается множество нозологических форм и патологических состояний, которые встречаются в разных областях медицины, как у взрослых, так и у детей. Пациенты с БОС — это клинически трудноразличимая гетерогенная группа с разными заболеваниями, факторами риска, прогнозом и терапией.

Обструкция дыхательных путей (лат. *obstructio* — заграждение, преграда, помеха) — это затруднение прохождения воздушного потока, обусловленное наличием какого-либо препятствия по ходу бронхиального дерева. Термин «обструкция бронхов» означает комплекс проявлений, возникающих в результате генерализованного сужения просвета бронхов, прежде всего мелкого калибра. В результате для выдоха через суженные просветы бронхиол человеку требуется повышенное

положительное давление, что возможно при условии работы дыхательной мускулатуры в усиленном режиме. При этом на выдохе происходит увеличение скорости воздушной струи.

К числу общих клинических симптомов и объективных признаков БОС относятся:

- кашель; он может быть сухим, приступообразным, спастическим и малопродуктивным, а также влажным, навязчивым, с отхождением различного количества мокроты;
- шумное, свистящее дыхание, которое слышится на расстоянии;
- одышку (затруднение дыхания) в покое, проявляющуюся втяжением уступчивых мест грудной клетки — яремной ямки, межреберных промежутков, а также раздуванием крыльев носа у малышей;
- тахипноэ во сне и при физической нагрузке;
- сухие свистящие хрипы (на вдохе и выдохе; по всей поверхности легких или локально), выслушиваемые при аускультации;

O.I. Simonova^{1,2}, Y.V. Gorina¹, A.A. Alekseeva^{1,2}, A.A. Tomilova^{1,2}¹ Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Bronchial Obstruction in Children: A New Solution to an Old Problem

Bronchial obstruction is a widespread pathological condition in children. The development of this syndrome in bronchial asthma is caused by an allergic inflammation of the mucous membranes of the respiratory tract with the participation of leukotrienes. It is found that the blocking of leukotriene receptors using the montelukast drugs has a therapeutic effect, including in children at the age of 2 and above. The drugs are well tolerated by children, can prevent a post-exertional bronchospasm and in some clinical situations can be used as an alternative to glucocorticoids.

Key words: children, bronchial obstruction, bronchial asthma, allergic inflammation, leukotrienes, montelukast.

(For citation: Simonova O.I., Gorina Y.V., Alekseeva A.A., Tomilova A.A. Bronchial Obstruction in Children: A New Solution to an Old Problem. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (2): 276–280. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1298)

- приступы удушья, иногда частые, рецидивирующие;
- периодическое ухудшение самочувствия ребенка — появление резкого беспокойства, чувства страха, чувства нехватки воздуха.

Традиционно выделяют 4 патогенетических варианта БОС у детей, обуславливающих различные варианты течения и разную степень обструкции бронхов:

- инфекционный — развивается в результате вирусного и/или бактериального воспаления в бронхах и бронхиолах;
- аллергический — результат спазма и аллергического воспаления бронхиальных структур с преобладанием спастических явлений над воспалительными;
- обтурационный — возникает при аспирации инородного тела или сдавлении бронхов;
- гемодинамический — связан с сердечной недостаточностью по левожелудочковому типу.

При этом БОС может развиваться в острой, затяжной, рецидивирующей и непрерывно рецидивирующей форме с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенью обструкции.

Синдром бронхиальной обструкции — наиболее частая причина дыхательных расстройств у детей. Острый БОС ежегодно является причиной госпитализации более чем 500 тыс. детей в России. Обструктивный бронхит развивается хотя бы один раз у каждого третьего ребенка в возрасте до 3 лет и у половины детей дошкольного возраста [1]. БОС в раннем детском возрасте на фоне острой респираторной инфекции нижних дыхательных путей выявляется в 5–40% случаев, при отягощенном аллергологическом анамнезе и у часто болеющих детей (случаи острой респираторной инфекции более 6 раз в течение года) — в 30–40% [2].

Результаты проведенного в США когортного исследования с участием 826 детей в возрасте до 6 лет показали, что у 51% детей никогда не было БОС. У другой половины детей (49%) в возрасте до 3 лет отмечался транзитный (20%), персистирующий (14%) и так называемый поздний БОС (у детей в возрасте 6 лет и старше; 15%) [3].

Самыми частыми причинами развития БОС в педиатрической практике считают острые вирусные инфекции (острые бронхиты и бронхиты), аллергию и гастроэзофагеальный рефлюкс. Нередко в основе развития бронхообструкции лежат и другие причины:

- врожденные пороки развития трахеобронхиального дерева и сосудов легких (например, синдром Вильямса–Кэмпбелла, синдром Картагенера и др.);
- муковисцидоз;
- бронхолегочная дисплазия;
- иммунодефициты (вторичный хронический бронхолегочный процесс);
- первичная цилиарная дискинезия;
- инородное тело в бронхах;
- облитерирующий бронхит;
- болезни сердечно-сосудистой системы врожденного и приобретенного характера;
- медиастинальные грыжи;
- патология ЛОР-органов (недоразвитие рефлексогенных зон гортани, ее высокое стояние, воронкообразная форма и др.);
- трахео- и бронхопищеводные свищи;
- новообразования воздухоносных путей;
- заболевания центральной и периферической нервной системы (детский церебральный паралич, миопатии, псевдобульбарные расстройства, нарушения координации глотания и сосания, дистрофии, энцефалопатии и т.д.);

- дисфункция голосовых связок;
 - синдром обструктивного апноэ во сне.
- Механизм развития БОС может включать несколько последовательных патологических процессов:
- отек слизистой оболочки дыхательных путей;
 - гиперплазию и метаплазию слизистой оболочки;
 - дистонию респираторных мышц;
 - гипертрофию мышечной ткани;
 - гиперкринию и дискринию;
 - нарушение мукоцилиарного клиренса;
 - воспаление слизистой оболочки дыхательных путей;
 - сдавление, обтурацию и деформацию бронхов;
 - дефекты системного и местного иммунитета, а также макрофагальной системы.

У детей в отличие от взрослых существует ряд возрастных анатомо-физиологических особенностей, которые предрасполагают к быстрому и частому развитию БОС:

- узкие и короткие дыхательные пути;
- недостаточно развитая гладкая мускулатура;
- несовершенная коллатеральная вентиляция;
- выраженная гиперплазия железистой ткани;
- повышенная вязкость бронхиального секрета;
- недостаточно сформированный кашлевой рефлекс;
- незрелость иммунной системы.

Все это приводит к общему сужению просвета дыхательных путей на 50% (с 4 до 2 мм в диаметре). У взрослых, к примеру, просветы бронхов сужаются всего на 15–17% (с 12 до 10 мм). Очевидно, что дети очень тяжело переносят состояние бронхиальной обструкции, особенно в младшем возрасте.

Полагают, что вирусные инфекции являются наиболее частыми причинами возникновения БОС у детей. Тяжелая степень обструкции бронхов отмечается у детей в возрасте младше 2 лет (до 82%), их них до 62% всех случаев вызваны респираторно-синцитиальным вирусом. У детей старше 2 лет наиболее частой причиной тяжелого БОС является риновирус (более 70% всех случаев) [4].

Педиатру важно учитывать, что вероятность наличия пневмонии невелика (~2%), если у ребенка имеет место бронхообструкция без лихорадки. Риск пневмонии повышается, если БОС протекает с лихорадкой и выраженной клинической симптоматикой (например, боль в грудной клетке, одышка, падение сатурации менее 92%) [5].

БОС часто является клиническим признаком гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), сопровождающегося не только частыми забросами содержимого желудка в пищевод, но и в ряде случаев аспирацией малыми объемами этого содержимого дыхательных путей (например, при хронической микроаспирации пищей), в т.ч. во время сна. Причинами развития ГЭР могут быть:

- снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера;
- периодическая релаксация нижнего пищеводного сфинктера;
- нарушения регуляции сфинктера вегетативной нервной системой;
- функциональные и органические поражения центральной нервной системы.

Даже у здоровых детей ГЭР встречается часто, однако считают, что к 18 мес жизни он должен исчезать. Симптом срыгивания присутствует у 50% детей, но к 4 мес жизни у здорового ребенка обычно уже не обнаруживается. Явление регургитации у 5–10% малышей может наблюдаться до 12 мес жизни. Такие дети должны наблюдаться и получать необходимое лечение у детского гастроэнтеролога.

Трахеобронхомалиция относится к врожденным порокам развития, которые обусловлены недоразвитием хрящей, мышечной ткани и эластической основы бронхи-

ального дерева. Помимо бронхообструкции различной степени выраженности у детей нередко отмечают клинические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (повышенная подвижность в суставах, гиперэластичность кожи, паховая или пупочная грыжа, расхождение мышц по белой линии живота, изменения со стороны зубочелюстного аппарата — диастемы и неправильный прикус, а также дополнительная трабекула или фальшхорда на ЭхоКГ и др.). Врожденная несостоятельность хрящевого каркаса трахеи и крупных бронхов (иногда их полное отсутствие) приводят к экспираторному коллапсу дыхательных путей, когда на выдохе происходит существенное спадение стенок бронхов. Обычно этот дефект развития соединительной ткани компенсируется к двухлетнему возрасту и в последующем практически исчезает (например, так называемый врожденный стридор). Такой вариант БОС плохо поддается традиционной терапии (с применением бронхолитиков, глюкокортикоидов), что способствует дифференциальной диагностике. Наличие трахеобронхомаляции подтверждается (или исключается) при проведении бронхоскопии.

Одной из частых причин, которые приводят к развитию БОС, является мукостаз — обтурация бронхиального просвета слизью («слизистая пробка») [6]. Слабовыраженные признаки мукостаза обнаруживают при вирусном бронхите, возникшем на фоне острой респираторной инфекции, выраженные — при хроническом бронхите на фоне различной врожденной патологии. В некоторых случаях мукостаз отмечается при бронхиальной астме. Мукостаз существенно осложняет состояние больного и приводит к ряду осложнений:

- нарушению бронхиальной проходимости;
- развитию ателектазов;
- удлинению сроков разрешения бронхолегочного процесса;
- нарушениям газообмена;
- ухудшению легочной вентиляции;
- развитию гипоксии;
- присоединению микробной флоры в патологическом очаге;
- затруднению эрадикации микроорганизмов из дыхательных путей;
- снижению эффективности лекарственных средств, воздействующих на слизистую оболочку дыхательных путей;
- созданию условий для хронизации бронхолегочного процесса.

В момент приступа бронхиальной обструкции в дыхательной системе происходят следующие изменения:

- развивается спазм мелких бронхов и бронхиол;
- присоединяется отек подслизистого слоя;
- в просвете альвеол начинает скапливаться отечная жидкость;
- происходит клеточная инфильтрация слизистой оболочки и подслизистого слоя;
- усиливается секреция слизи.

Следует отметить, что к особенностям БОС у детей относятся генерализованный характер обструкции (периферическая — в мелких бронхах и центральная — в крупных) и неполный дилатационный ответ после ингаляции бронхолитика.

Бронхообструкция аллергического генеза (прежде всего при бронхиальной астме) обусловлена двумя основополагающими механизмами: гиперреактивностью бронхиального дерева и аллергическим воспалением слизистой оболочки бронхов. Следствием этих процессов является развитие бронхоспазма, который и дает харак-

терную для бронхиальной астмы клиническую картину. Другие механизмы обструкции, такие как отек слизистой оболочки бронха, дис- и гиперкриния, при бронхиальной астме играют второстепенную роль.

Нужно ли лечить ребенка с БОС, и как бороться с этим состоянием? В первую очередь, следует помнить, что опасно недооценивать такую ситуацию. Необходимо быстро распознать признаки обструкции, определить степень ее тяжести, установить причину и начать лечение. Каждые 20 мин необходимо контролировать эффективность лечебных мероприятий. Лечение БОС должно быть направлено на устранение тех причин, которые привели к обструкции. Так, в случае инородного тела в бронхе — его удаление после бронхоскопического исследования, при ГЭР — терапия рефлюкса, в случае аспирации при патологии нервной системы — лечение неврологических нарушений и т. д.

В респираторной патологии подходы к лечению БОС можно разделить посимптомно.

Для устранения **мукостаза** применяют различные группы препаратов-муколитиков и кинезитерапию (откашливание, дренаж и дыхательную гимнастику) [7]. Неферментные муколитики представлены тремя группами: N-ацетилцистеины, амброксолы и карбоцистеины. Ферментный муколитик дорназа альфа применяют при муковисцидозе. Очень хорошей муколитической активностью обладает 2–7% гипертонический раствор поваренной соли (NaCl), который используют в виде небулайзерных ингаляций [8].

При **бронхоспазме** показаны бронхолитики короткого и пролонгированного действия, с быстрым и медленным началом действия в различных лекарственных формах (растворы для ингаляций, дозированные аэрозоли), в т. ч. комбинированные препараты. При показателях сатурации менее 92% в обязательном порядке необходимо подключить кислородотерапию.

Инфекционное воспаление лечат антибактериальными препаратами по строгим показаниям и в особых случаях (при острых состояниях, например, при пневмонии). При хроническом бронхите на фоне врожденных болезней органов дыхания антибиотики назначают при обострении процесса, а при муковисцидозе — и с профилактической целью [6–9].

При **аллергическом воспалении** применяют антигистаминные препараты I и II поколения, глюкокортикоиды (ингаляционные, эндоназальные, системные).

Классическим проявлением хронического аллергического воспаления слизистой оболочки дыхательных путей является бронхиальная астма [10]. Бронхиальная гиперреактивность приводит к развитию характерных для этого заболевания симптомов (приступы удушья, кашель, свистящие сухие хрипы на выдохе) и носит обратимый характер, чаще на фоне терапии, но иногда купируется самостоятельно [11–13].

В реализации аллергического воспаления принимают участие различные клетки и клеточные элементы. Под влиянием неспецифических и специфических раздражителей тучные клетки активизируются, увеличивается число эозинофилов, повышается их активность. Структурные клетки дыхательных путей, а также T лимфоциты в большом количестве выделяют медиаторы воспаления (цистеиновые лейкотриены, цитокины, гистамин, оксид азота, простагландин D₂, хемокины), которые запускают механизм обструкции (спазм гладкой мускулатуры бронхов, отек слизистой оболочки и гиперпродукция слизи, инфильтрация клетками воспаления, десквамация эпителия, снижение бронхиальной проходимости). Усугубляют ситуацию структурные изменения (ремоделирование), которые

могут привести к необратимости обструкции. Процесс ремоделирования заключается в увеличении числа гладкомышечных волокон, усилении васкуляризации в субэпителиальных тканях, утолщении базальных мембран.

Под воздействием любых патогенных провоспалительных факторов в лейкоцитах активируются и высвобождаются лизосомальные ферменты, вследствие чего начинает разрушаться мембрана клеток, состоящая из фосфолипидов, под воздействием фермента фосфолипазы A_2 . За счет окислительного метаболизма арахидоновой кислоты образуются медиаторы воспаления, среди которых особое значение имеют лейкотриены. Лейкотриены типов B_4 , C_4 , D_4 , E_4 играют ключевую роль в патогенезе бронхиальной астмы. Усиливая секрецию слизи, подавляя ее клиренс, увеличивая выработку катионных белков, повреждающих эпителиальные клетки, лейкотриены повышают проницаемость кровеносных сосудов, приводят к сокращению гладкой мускулатуры бронхов [14].

Участие лейкотриенов в развитии бронхообструкции имеет место не только при бронхиальной астме. Такой механизм описан, например, при муковисцидозе, остром респираторном дистресс-синдроме, системной красной волчанке [13, 15]. Лейкотриены синтезируются различными клетками под воздействием специфических стимуляторов IgE, IgG, эндотоксинов, факторов фагоцитоза (рис.). Основные места синтеза лейкотриенов в организме человека — это легкие, аорта и тонкий кишечник. Наиболее интенсивно синтез лейкотриенов осуществляется альвеолярными макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами.

Патогенное действие лейкотриенов реализуется через соответствующие рецепторы, локализованные на плазматических мембранах клеток слизистой оболочки дыхательных путей (в т.ч. в бронхиолах диаметром менее 2 мм). Известно 3 типа лейкотриеновых рецепторов, которые отвечают за разные клинические эффекты этих медиаторов воспаления: ЛТС/D/ E_4 к ЛТ $_1$ (бронхоконстрикторный эффект), ЛТС/D/ E_4 к ЛТ $_2$ (сосудистая проницаемость) и рецептор к ЛТВ4 (хемотаксический эффект).

Препараты, которые блокируют соединение молекул лейкотриенов с рецепторами, составляют отдельный класс лекарственных средств, так называемых антилейкотриеновых субстанций. Эти средства включают в себя антагонисты рецепторов к цистеиновым лейкотриенам и препараты, ингибирующие синтез лейкотриенов. Антагонисты рецепторов лейкотриенов препятствуют развитию бронхо-

спазма, уменьшают число воспалительных клеток (лимфоцитов и эозинофилов) в бронхиальной жидкости (лаваже). Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов предупреждают развитие симптомов бронхиальной астмы, улучшают функцию легких как у взрослых, так и у детей [16, 17].

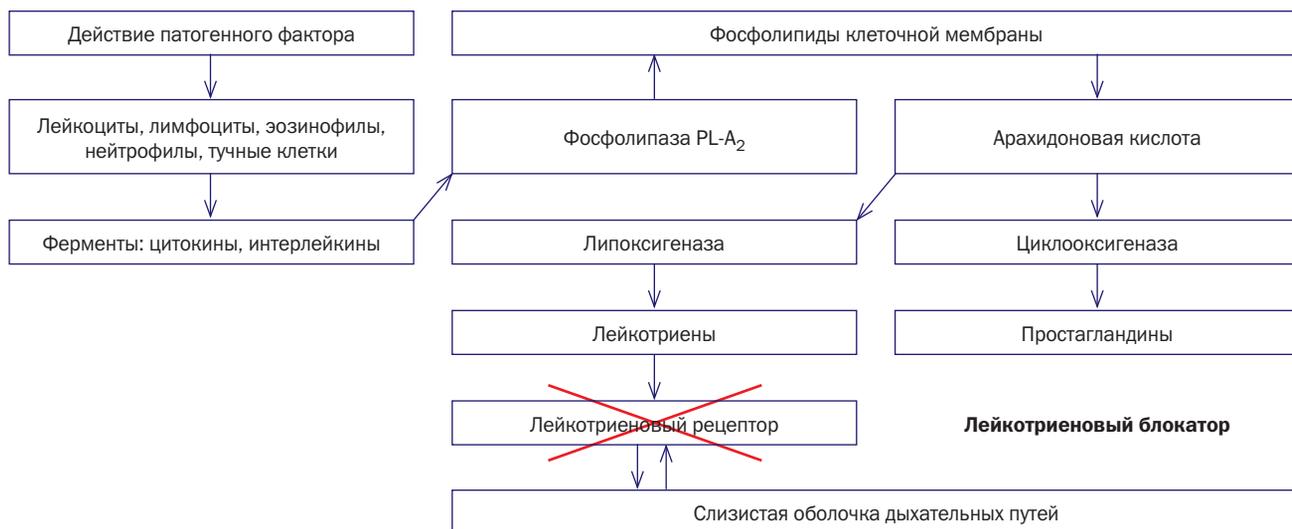
Представителями данной группы лекарственных средств являются монтелукаст и зафирлукаст, которые в России были зарегистрированы в 1990-х гг. Монтелукаст обладает пероральной активностью и с высокой аффинностью и избирательностью связывается с $Cys-LT_1$ -рецепторами, препятствуя, таким образом, взаимодействию с ними цистеиновых лейкотриенов. Монтелукаст также эффективен при бронхиальной астме физического напряжения, аспириновой бронхиальной астме, аллергическом рините в сочетании с бронхиальной астмой. Особенно актуален препарат, если пациент отказывается или не может проводить ингаляции ни с помощью небулайзера, ни в виде дозированного аэрозоля (например, дети младшего возраста), а также у пациентов, которые отказываются от гормональной терапии [18, 19]. Монтелукаст оказывает положительное влияние на течение бронхиальной астмы у детей различного возраста, хорошо ими переносится, что было подтверждено в ряде научных исследований [13, 20, 21].

В настоящее время в арсенале педиатров и аллергологов имеется препарат монтелукаста Синглон производства венгерской фармацевтической компании «Гедеон Рихтер», который относится к группе дженериков и имеет доказанную биоэквивалентность по отношению к оригиналу. Препарат имеет удобный режим приема (1 раз/сут внутрь) и выпускается в 3 различных дозировках:

- 4 мг/28 жевательных таблеток в упаковке для детей от 2 до 5 лет;
- 5 мг/14 и 28 жевательных таблеток для детей от 6 до 14 лет;
- 10 мг/28 таблеток, покрытых оболочкой, для детей 15 лет и старше, в т.ч. для взрослых.

Клинические эффекты этого препарата заключаются в следующем: он предотвращает развитие бронхоспазма и уменьшает активность воспаления слизистой оболочки дыхательных путей, обеспечивая эффективный контроль течения бронхиальной астмы в течение 24 ч (уменьшает выраженность дневных и ночных симптомов болезни, включая кашель, снижает потребность в β -агонистах,

Рис. Схема синтеза лейкотриенов и их воздействия на лейкотриеновые рецепторы



улучшает функцию легких и снижает частоту обострения бронхиальной астмы) [22]. Препарат имеет высокий профиль безопасности.

Препараты монтелукаста показаны к применению:

- в качестве дополнительного средства для лечения персистирующей бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести у пациентов, у которых заболевание не контролируется приемом ингаляционных глюкокортикоидов, и используемые при необходимости β_2 -агонисты кратковременного действия не обеспечивают должного клинического эффекта;
- как альтернативный вариант при терапии низкими дозами ингаляционных глюкокортикоидов для пациентов с персистирующей бронхиальной астмой легкой степени тяжести без выраженных приступов в предшествующий период, требующих приема внутрь глюкокортикоидов;
- у пациентов, неспособных применять ингаляционные глюкокортикоиды;
- для профилактики бронхиальной астмы, преобладающим компонентом которой является бронхоспазм, возникающий на фоне физической нагрузки;

- при лечении бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте;
- с целью купирования симптомов сезонного и постоянного аллергического ринита.

Важно отметить, что стоимость лечения бронхиальной астмы генерическими препаратами (антагонистами лейкотриеновых рецепторов) с доказанной биоэквивалентностью оригинальным средствам невысока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение бронхообструктивного синдрома у детей должно исходить из знания его этиологии. При бронхообструктивном синдроме аллергического генеза (например, при бронхиальной астме и аллергическом рините у детей) монтелукаст оказывает положительное клиническое воздействие, позволяя контролировать течение болезни. Препарат удобен в применении, хорошо переносится детьми. Монтелукаст может использоваться для индивидуального контроля бронхиальной астмы и в качестве монотерапии, и как дополнение к стандартному лечению болезни.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О. И. Симонова — участие в образовательных программах для врачей при поддержке компании «Гедеон Рихтер».

Ю. В. Горина, А. А. Лазарева, А. А. Томилова — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Illi S., E. von Mutius, Lau S., Niggemann B., Gruber C., Wahn U. Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006; 368: 763–770.
2. Зайцева О. В. Бронхообструктивный синдром у детей. *Педиатрия*. 2005; 4: 94–14.
3. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 133–138.
4. Rakes G.P., Arruda E., Ingram J.M., Hoover G.E., Zambrano J.C., Hayden F.G., Platts-Mills Thomas A.E., Heymann P.W. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (3): 785–790.
5. Mathews B., Shah S., Cleveland R.H., Lee E.Y., Bachur R.G., Neuman M.I. Clinical Predictors of Pneumonia Among Children With Wheezing. *Pediatrics*. 2009; 124: 29–36.
6. Симонова О.И. Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (4): 24–29.
7. Симонова О.И., Горина Ю.В. Немуколитические свойства известного муколитика. *Вопросы практической педиатрии*. 2014; 9 (5): 52–57.
8. Симонова О.И., Горина Ю.В., Бакрадзе М.Д. Эффективность ингаляций гипертонического раствора детям с бронхитами и бронхолитами. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (4): 12–18.
9. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. Справочник. М.: *Боргес*. 2012. 274 с.
10. Куличенко Т.В. Монтелукаст в лечении аллергических болезней. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (4): 32–41.
11. Доклад рабочей группы GINA — The Global Initiative for Asthma. Пересмотр 2011 г. URL: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Russian_2011_1_1.pdf (дата обращения: 10.04.2015 г.).
12. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И. Бронхиальная астма у детей. Достижение контроля и предотвращение обострений. *Фарматека*. 2014; 1: 33–39.
13. Горячкина Л.А., Насунова А.Ю. Роль антилейкотриеновых препаратов в терапии бронхиальной астмы. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (3): 14–17.
14. Баранова И.А. Антилейкотриеновые препараты в лечении бронхиальной астмы. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (11): 14–18.
15. Беляева Л.М., Микульчик Н.В., Войтова Е.В., Панулина Н.И. Место антилейкотриеновых препаратов в лечении детей с бронхиальной астмой. *Медицинские новости*. 2013; 5: 28–34.
16. Bisgaard H., Flores-Nunez A., Goh A., Azimi P., Halkas A., Malice M.P. et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (8): 854–860.
17. Nipun S., Hongzhu L. Management of asthma with montelukast. *IJSIT*. 2015; 4 (1): 024–034.
18. Княжеская Н.П. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов — противовоспалительные препараты для лечения бронхиальной астмы. *Астма и аллергия*. 2014; 1: 8–10.
19. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. Пер. с англ. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: *Атмосфера*. 2007. 256 с.
20. Березовский А.С., Незабудкин С.Н., Антонова Т.И., Незабудкина А.С. Место антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста) в терапии персистирующей астмы легкого течения. *Русский медицинский журнал*. 2010; 924: 1450–1452.
21. Василевский И.В., Скепьян Е.Н. Опыт применения монтелукаста в лечении бронхиальной астмы у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 2 (4): 15–21.
22. Баранова И.А. Современные возможности применения антилейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы у взрослых. *Пульмонология*. 2014; 1: 91–96.