

## ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

С.В. Зайцева<sup>1</sup>, О.В. Зайцева<sup>1</sup>, Э.Э. Локшина<sup>1</sup>, А.К. Застрожина<sup>2</sup>, О.А. Муртазаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Детская государственная поликлиника № 42 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

*Тяжелая, трудно контролируемая бронхиальная астма у детей до настоящего времени остается серьезной проблемой в педиатрии и детской аллергологии. Заболевание существенно снижает качество жизни пациентов, членов их семей и значительно увеличивает фармако-экономические затраты здравоохранения на лечение заболевания.*

*По данным GINA-2019, 24% пациентов используют объем терапии, соответствующий тяжелой БА, из них у 17% пациентов удается установить факторы, определяющие низкую контролируемость симптомов заболевания. Среди этих факторов основными являются: низкая приверженность терапии, плохой комплаенс, ошибки техники использования препаратов, сопутствующих заболеваниям, а в некоторых случаях – неправильная диагностика заболевания. Однако у 3,7% пациентов диагностируется тяжелая рефрактерная к терапии астма.*

*В статье представлены особенности клиники, диагностики и терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей.*

*Ключевые слова:* тяжелая бронхиальная астма, дети.

## Severe bronchial asthma in children

S.V. Zaitseva<sup>1</sup>, O.V. Zaitseva<sup>1</sup>, E.E. Lokshina<sup>1</sup>, A.K. Zastrozhina<sup>2</sup>, O.A. Murtazaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Children's City Polyclinic No.42 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

*Severe, difficult to control bronchial asthma in children is still a serious problem in pediatrics and allergology. The disease significantly reduces the quality of life of patients and their families and increases health care costs.*

*According to GINA 2019, 24% of patients use the amount of therapy corresponding to severe asthma, of which in 17% of patients it is possible to establish the factors of low symptom control. These factors include low adherence to therapy, poor compliance, errors in the technique of using drugs, concomitant diseases, and in some cases incorrect diagnosis. However, severe refractory asthma, is diagnosed in 3,7% of patients.*

*The article presents clinical, diagnostic and treatment features of severe bronchial asthma in children.*

*Keywords:* severe asthma, children.

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Бронхиальная астма (БА) является самой распространенной в педиатрической практике хронической болезнью органов дыхания. Согласно статистическим данным Департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ, в 2017 году в России было зарегистрировано 262 793 детей с БА или 1028,6 случаев БА на 100000 детского населения до 14 лет [1]. Тяжелая, трудно контролируемая БА по данным мировой статистики встречается в 5–10% всех случаев заболевания и существенно снижает качество жизни детей, членов их семей и значительно увеличивает фармако-экономические

затраты здравоохранения на лечение заболевания [2-10].

Основным направлением в лечении БА является терапия, направленная на купирование воспаления в дыхательных путях. Препаратами контролирующей (синонимы – базисной, противовоспалительной, поддерживающей) терапии БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), фиксированные комбинации ИГКС с длительно действующими  $\beta_2$ -адреномиметиками (ДДБА), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) и препараты молекулярно-таргетной терапии. Тактика назначения этих препаратов носит ступенчатый характер и определяется многими факторами, среди которых основными в педиатрии являются возраст пациента,

фенотип БА, уровень контроля и степень тяжести заболевания [11–13].

Согласно рекомендациям GINA (Global Initiative for Asthma) и национальным программным документам, у детей до 6 лет препаратами контролирующей терапии являются ИГКС и АЛТР, а у детей после 6 лет могут быть использованы не только ИГКС, но и их комбинации с ДДБА, тиотропий и некоторые препараты таргетной терапии. У большинства детей контроль над симптомами БА достигается при назначении низких и средних доз ИГКС. Однако при тяжелой астме контроль достигается не всегда, и дети имеют высокий риск серьезных обострений заболевания, прогрессирующую потерю функции легких, повышенный риск неблагоприятных исходов [14].

В ранних руководящих принципах Глобальной инициативы по астме (GINA) общая тяжесть астмы рассматривалась главным образом на основе клинических характеристик пациента до начала лечения. В 2014 году целевая группа при поддержке Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ERS/ATS) обновила определение тяжелой астмы у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше. А в ноябре 2018 года представлен обновленный документ GINA для практического здравоохранения по тяжелой астме у взрослых и подростков.

В России согласительный документ объединенной группы экспертов Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российского респираторного обще-

ства, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов по тяжелой бронхиальной астме создан в 2018 году на основе рекомендаций GINA и международного консенсуса Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ERS/ATS) по тяжелой БА.

Представленные согласительные документы определяют тяжесть БА с учетом объема терапии заболевания, используемого для поддержания адекватного контроля симптомов. Согласно данным документам, тяжелая БА – это БА, которая требует лечения, соответствующего ступеням 4–5 терапии по GINA в предыдущий год, или потребовавшая применения системных глюкокортикостероидов  $\geq 50\%$  от объема предыдущего года для достижения и сохранения контроля и которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [15–17]. При этом течение контролируемой тяжелой БА будет ухудшаться при снижении высоких доз ИГКС или системных ГКС (или биологических препаратов).

В документах представлено следующее определение неконтролируемой БА, включая наличие по крайней мере одного из следующих признаков:

- плохой контроль симптомов:  $>1,5$  балла согласно опроснику по контролю БА (Asthma Control Questionnaire, ACQ);  $<20$  баллов согласно тесту по контролю БА (Asthma Control Test, ACT) или отсутствие контроля по критериям GINA;
- частые тяжелые обострения БА:  $\geq 2$  курсов системных ГКС (продолжительностью  $>3$  дней каждый) в предыдущий год;

#### Сведения об авторах:

**Зайцева Светлана Владимировна** – к.м.н., доцент кафедры «Педиатрия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, e-mail: zsv16@mail.ru.

**Зайцева Ольга Витальевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Педиатрия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, e-mail: olga6505963@yandex.ru.

**Локшина Эвелина Эдуардовна** – к.м.н., доцент кафедры «Педиатрия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, e-mail: elokshina@yandex.ru.

**Застрожина Анастасия Константиновна** – врач аллерголог-иммунолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская государственная поликлиника №42 Департамента здравоохранения города Москвы», 117463, Москва, ул. Юлутинская, д. 23, корп. 2, e-mail: etc\_@bk.ru.

**Муртазаева Ольга Анатольевна** – к.м.н., ассистент кафедры «Педиатрия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, e-mail: tmsmsu@tmsmsu.ru.

- серьезные обострения: по крайней мере 1 госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или использование механической вентиляции в предыдущий год;
- ограничение бронхиальной проходимости: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) <80% должного при условии, что ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) менее нижней границы нормальных значений.

Необходимо обратить внимание на то, что термин тяжелая астма включает два подтипа заболевания [15, 16]. Выделяют трудную для лечения, неконтролируемую астму и астму, рефрактерную к терапии. У пациентов с трудно контролируемой БА недостаточный контроль симптомов обусловлен причинами, не связанными с самим заболеванием. Среди этих причин основными являются низкая приверженность терапии, отсутствие комплаенса и коморбидные состояния, а иногда и неправильно установленный диагноз БА. Рефрактерная к терапии астма считается в том случае, когда все внешние причины устранены, а контроль симптомов отсутствует из-за частичного ответа на терапию. Такая тяжелая БА может быть связана с отсутствием чувствительности к глюкокортикоидам, различной степенью кортикостероидной зависимости или стероид-резистентностью. Устойчивую к кортикостероидам БА у взрослых пациентов диагностируют в случае, когда значения  $ОФВ1 \leq 75\%$ , и отсутствует улучшение ( $\leq 15\%$ ) после лечения пероральным преднизолоном (40 мг/день) в течение 2 недель. Кортикостероид-зависимая БА требует непрерывного лечения системными глюкокортикоидами для контроля симптомов заболевания [15].

Согласно представленным данным GINA, среди пациентов с БА терапию 4 и 5 ступени получают около 24% больных, среди них астма, трудная для терапии, встречается у 17% пациентов. В то время как истинно тяжелая, резистентная к терапии астма выявлена лишь у 3,7% пациентов [16].

### **ОСОБЕННОСТИ ТРУДНОЙ ДЛЯ ТЕРАПИИ, ТЯЖЕЛОЙ БА У ДЕТЕЙ**

Необходимо учитывать, что течение тяжелой астмы у детей во многом отличается от тяжелой

БА у взрослых, и нередко изменяется со временем.

У взрослых пациентов тяжелая БА имеет стойкий характер симптомов, в то время как в детской практике чаще приходится встречаться с пациентами, у которых БА имеет характер тяжелых обострений, по поводу которых пациент поступает в стационар или реанимационные отделения. При этом между приступами БА контроль симптомов у ребенка нередко остается хорошим. Обострения БА у детей наиболее часто связаны с вирусными инфекциями или воздействием причинно-значимого аллергена [18, 19].

Многочисленные исследования по БА у детей свидетельствуют, что первые приступы бронхообструкции у пациентов с тяжелым течением заболевания появляются в раннем возрасте, и у большинства детей имеется сопутствующая аллергическая патология в виде тяжелого атопического дерматита и пищевой аллергии [18–21]. В последующем более чем у 90% детей с тяжелым течением БА формируется атопический фенотип БА. У данной группы пациентов отмечен более высокий уровень иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке. У многих детей имеют место постоянно высокие показатели эозинофилии в клиническом анализе крови и полисенсibilизация. Дети с тяжелой формой астмы отличаются повышенным уровнем выдыхаемого оксида азота (FENO) [14, 20, 21].

Важно, что функциональные показатели легких у пациентов с тяжелой БА могут находиться в нормальных пределах несмотря на тяжесть симптомов и постоянное использование лекарственных препаратов. Эпидемиологические исследования показывают, что со временем у детей с атопической астмой наблюдается медленное снижение функции легких [22–24]. Эти особенности тяжелой БА у детей необходимо учитывать при диагностике и рекомендации терапии тяжелой бронхиальной астмы.

Как свидетельствуют многочисленные исследования, тяжелая БА у детей часто обусловлена не только постоянным воспалением дыхательных путей и относительной нечувствительностью к кортикостероидам, но и плохим контролем астмы из-за ряда внешних факторов [15–17, 25–27]. Их влияние значительно снижает контроль симптомов БА у детей, и только исключив их, можно

говорить об истинной резистентности пациента к терапии.

Среди таких факторов в настоящее время большое внимание уделяется приверженности терапии пациентов с БА. Согласно определению ВОЗ [28], приверженность терапии – это степень, отражающая, насколько поведение пациента соответствует назначенным медицинским рекомендациям. Неудовлетворительный уровень приверженности терапии отмечается, если пациент выполняет менее 80% или более 120% медицинских рекомендаций. Низкая приверженность терапии способствует ее неэффективности, увеличивает число обострений БА, снижая качество жизни пациентов [29–34]. Согласно проведенному нами исследованию по оценке контроля БА, у 55,32% детей было выявлено отсутствие приверженности терапии. Необходимо отметить, что 44,23% этих пациентов были в возрасте 12–17 лет. Мы выявили статистически значимую зависимость между отсутствием комплаенса и снижением контроля симптомов БА ( $p=0,034$ ), причем отсутствие полной приверженности терапии отмечалось статистически чаще в группе детей 12–17 лет ( $p=0,027$ ) [26].

Рассматривая факторы, влияющие на эффективность терапии и контроль симптомов у детей с тяжелой астмой, необходимо учитывать правильность выполнения ингаляций, особенно у детей дошкольного возраста и подростков. Именно для этих возрастных периодов характерны ошибки при выполнении техники ингаляций и несоблюдение рекомендаций по использованию средств доставки лекарственного препарата в дыхательные пути (небулайзеров, спейсеров, аэроамбуров).

Анализируя недостаточную эффективность терапии, необходимо учитывать, что при некоторых фенотипах БА отмечается относительная резистентность к действию ИГКС. Так, у детей с вирус-индуцированной БА, аспирином-индуцированной респираторной болезнью, БА курильщика, у пациентов с ожирением достижение контроля симптомов БА требует выполнения рекомендаций по соблюдению определенного образа жизни и исключение факторов, провоцирующих обострение заболевания. Не менее важным в достижении контроля симптомов при тяжелой атопической астме у детей является оценка аллер-

генов, способствующих обострению заболевания. В этом плане соблюдение рекомендаций по элиминационным мероприятиям часто определяет повышение эффективности медикаментозной терапии. В подростковом периоде высок риск развития жизнеугрожающих состояний вследствие курения и употребления запрещенных препаратов.

В ходе многочисленных наблюдений по неконтролируемой БА у детей установлено, что значительное влияние на терапию оказывают проблемы взаимоотношений в семье. Особенно высок риск развития тяжелой неконтролируемой астмы у детей и подростков, находящихся под постоянным воздействием стресса. Исследования показали, что дети с тяжелой астмой имеют более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению с детьми с легкой астмой. С другой стороны, дети с тяжелой БА могут подвергаться риску возникновения сопутствующих психологических расстройств [35–37].

Анализ отношений в семье показал, что родители детей с тяжелой астмой также имеют высокие показатели депрессии, тревожности и посттравматического стрессового расстройства [38–40]. Проведенное нами исследование выявило высокий уровень различных видов тревожности ( $p<0,05$ ), патологический тип воспитания ( $p<0,05$ ) у детей с тяжелой неконтролируемой астмой. Эти дети достоверно чаще переживают отрицательные эмоции при восприятии воспитательной тактики со стороны своих семей ( $p<0,025$ ). В ходе исследования нами установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем высокой тревожности детей с тяжелой неконтролируемой астмой и воспитательной тактикой родителей: доминирующей гиперпротекцией ( $r=0,65$ ); фобиями утраты ребенка ( $r=0,57$ ); воспитательной неуверенностью ( $r=0,68$ ); чрезмерностью требований-запретов ( $r=0,75$ ) [41]. Особенности психологического статуса родителей и детей влияют на выполнение рекомендаций врача, коррелируют с неправильной техникой ингаляции, невыполнением рекомендаций по использованию определенных доз препаратов, плохим пониманием целей и задач терапии и отсутствием уверенности в возможности достижения контроля симптомов БА у ребенка [42].

Не менее важной проблемой, влияющей на контроль симптомов БА, являются сопутствующие заболевания. Проведенные исследования показали, что гастро-эзофагальный рефлюкс, патология щитовидной железы, синусит и дисфункция голосовых связок могут быть причиной обострений астмы или имитировать ее. Дети с сопутствующей патологией не имеют контроля симптомов БА даже несмотря на объем терапии, соответствующий 4, 5 ступеням по GINA. Диагностика и терапия сопутствующей патологии улучшают контроль симптомов БА. Так, согласно нашим исследованиям, из 52 детей с тяжелой астмой контроль симптомов заболевания на фоне адекватной противовоспалительной терапии БА был достигнут только у 89% пациентов [26]. Диагностика и лечение сопутствующей патологии способствовали повышению контроля симптомов заболевания у 95% больных, однако 5% детей имели неконтролируемую тяжелую астму, и достичь хорошего контроля симптомов не удалось [26].

Согласно рекомендациям GINA, отсутствие контроля симптомов БА требует внимательного рассмотрения причин неэффективности терапии и даже возможности пересмотра диагноза БА. В круг дифференциальной диагностики БА должны быть включены все обструктивные состояния органов дыхания, которые протекают с клинической картиной, аналогичной БА. Среди них пороки развития органов дыхания, наследственные заболевания органов дыхания, инфекционные заболевания органов дыхания, новообразования, инородные тела органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, тяжелая, трудная для контроля БА у детей является гетерогенным заболеванием и требует тщательной клинической диагностики, анализа причин низкой эффективности терапии. Необходимо помнить, что истинно тяжелая, резистентная к глюкокортикоидам БА может быть установлена только после коррекции неблагоприятных факторов.

### **ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

Согласно программным документам, тяжелая БА – это астма, которая требует лечения, соответствующего ступеням 4, 5 терапии по GINA –

высокие дозы ИГКС совместно с ДДБА или АЛТР, биологическими препаратами [11–13, 15, 16].

Необходимо учитывать, что у детей до 6 лет терапия 4 ступени включает высокие дозы ИГКС в комбинации с АЛТР. У детей в возрасте  $\geq 6$  лет и старше существует терапия не только 4, но и 5 ступени. При этом на 4 ступени терапии рекомендуют использовать фиксированные комбинации высоких доз ИГКС в сочетании с ДДБА, а вот 5 ступень терапии предполагает использование биологических препаратов таргетной терапии – моноклональных антител антииммуноглобулин Е (анти-IgE) и антиинтерлейкин 5 (анти-ИЛ-5), а также включить тиотропий. В качестве альтернативной терапии на 4 ступени возможно использовать комбинированную терапию ИГКС с АЛТР, а на 5 ступени – оральные ГКС.

### **ПРЕПАРАТЫ КОНТРОЛЯ ТЯЖЕЛОЙ БА У ДЕТЕЙ**

#### *Системные глюкокортикостероиды*

Системные глюкокортикостероиды очень редко используются у детей с тяжелой БА для поддержания контроля БА. Это обусловлено системными побочными эффектами. Среди них задержка роста, подавление надпочечников и изменение метаболизма кожи и костей. Поэтому при использовании системных глюкокортикостероидов их доза должна постепенно уменьшаться до минимальной дозы, которая поддерживает контроль симптомов [11–13, 15, 16] с последующим переходом на ИГКС. По эффективности 400–600 мкг/сут беклометазона дипропионата эквивалентны 5–10 мг преднизолона, при этом безопасность ИГКС значительно выше, чем у таблетированных ГКС.

#### *Ингаляционные глюкокортикостероиды*

Ингаляционные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии терапии БА у детей. Данная группа препаратов обладает наибольшей противовоспалительной эффективностью в дыхательных путях. Их действие направлено не только на подавление провоспалительных белков [27], но и, как свидетельствуют современные исследования, на восстановление структурных изменений дыхательных путей (ремоделирование дыхатель-

ных путей), вызванных длительным персистирующим воспалением [43, 44].

При тяжелой БА терапия ИГКС проводится в высоких дозах. Согласно данным литературы, лечение ИГКС, начатое в детском возрасте, влияет на тяжесть БА в последующем, приводит к менее серьезным обострениям заболевания и меньшему снижению функции легких [11–13]. Однако необходимо учитывать, что высокие дозы ИГКС у детей связаны с повышенным риском подавления надпочечников [27]. Поэтому при использовании высоких доз ИГКС в педиатрической практике необходим мониторинг динамики роста и функции надпочечников [25].

Необходимо учитывать, что большая часть терапевтических эффектов ИГКС наблюдается при их использовании в сравнительно низких дозах. Высокие дозы незначительно усиливают положительный эффект [27]. Это является обоснованием для назначения пациентам с тяжелой БА комбинированной терапии.

### *β<sub>2</sub>-адреномиметики длительного действия*

Комбинированная терапия у детей старше 6 лет при лечении тяжелой БА может быть представлена сочетанием ИГКС с длительно действующими β<sub>2</sub>-адреномиметиками (ДДБА). Данная комбинация продемонстрировала лучшую эффективность, чем монотерапия ИГКС в более высоких дозах. В настоящее время доказательная база эффективности комбинаций ИГКС+ДДБА у маленьких детей недостаточна, с чем связано ограничение в рекомендациях детям младше 4–5 лет.

В настоящее время установлено, что для повышения комплаенса и приверженности терапии особенно эффективно использование фиксированных комбинаций ИГКС и ДДБА, которые у части пациентов могут быть использованы и для купирования обострения БА в режиме «одного ингалятора». Данный подход также снижает вероятность чрезмерного применения ДДБА и недостаточного использования ИГКС, предупреждая возможность развития серьезных нежелательных эффектов.

На сегодняшний день для базисной терапии астмы на территории России доступны следующие комбинированные препараты ИГКС+ДДБА:

- салметерол+флутиказон (разрешен с 4 лет),
- формотерол+будесонид (разрешен с 6 лет),
- формотерол+мометазон (разрешен с 12 лет),
- формотерол+беклометазон (разрешен с 12 лет),
- вилантерол+флутиказон (разрешен с 12 лет) [13].

Lemanske et al. [45] изучали эффективность различных методов 4 и 5 ступени терапии БА у детей в возрасте от 6 до 17 лет с неконтролируемой астмой. В результате исследования было установлено, что использование ДДБА с ИГКС более чем в 1,5 раза улучшало течение БА по сравнению с другими методами лечения. Тем не менее была отмечена значительная вариабельность ответа на лечение, что свидетельствует о необходимости регулярного мониторинга и корректировки лечения астмы индивидуально у каждого пациента.

### *Антагонисты лейкотриеновых рецепторов*

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТП) включены в национальные и международные руководства в качестве пошаговой терапии для лечения тяжелой астмы в комбинации с ИГКС и ДДБА. Проведенные исследования свидетельствуют, что данная терапия может быть использована у детей, однако она не столь эффективна при тяжелой БА, как использование ДДБА. Особенно перспективны АЛТП при лечении пациентов с аспирином-индуцированной респираторной болезнью и при астме физического напряжения [11–13].

### *Препараты молекулярно-таргетной терапии в лечении БА у детей*

Все большее значение в терапии тяжелой БА занимают препараты молекулярно-таргетной терапии. Первым и наиболее изученным препаратом данной группы является омализумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное анти-IgE-антитело IgG1, которое вводится каждые 2–4 недели пациентам с персистирующей аллергической астмой, имеющим повышенный уровень IgE в сыворотке. На фоне терапии омализумабом снижается частота обострений БА, улучшается контроль симптомов заболевания, уменьшается объем контролирующей терапии и повышается качество жизни пациентов [14, 46]. В России применение омализумаба у пациентов

с тяжелым течением БА проводится в рамках высокотехнологичной медицинской помощи.

В дополнение к омализумабу, несколько других иммуномодулирующих моноклональных антител в настоящее время проходят клинические испытания у пациентов с БА. Агенты, которые нацелены на воспаление дыхательных путей, вызванное Th2-иммунным ответом, привлекают особое внимание. Рекомбинантный вариант интерлейкина (IL-4) питакинра влияет на действие IL-4 и IL-13. Согласно исследованиям, использование данного препарата уменьшает обострения у пациентов с эозинофилией [14, 47]. Дупилумаб, полностью гуманизированное антитело к альфа-субъединице рецептора IL-4, улучшает функцию легких и снижает маркеры воспаления Th2 у взрослых пациентов с астмой, имеющих повышенный уровень эозинофилов в крови или мокроте [48]. Лебрикизумаб является моноклональным антителом против IL-13. Его использование у пациентов с БА способствовало улучшению функции легких у взрослых с неконтролируемой БА. Причем эффект препарата был наиболее очевидным среди участников с высоким уровнем периостина в сыворотке крови [49]. Проведено несколько исследований с моноклональными антителами, направленными против IL-5 – меполизумаб и реслизумаб. Терапия данными препаратами также способствовала уменьшению обострений БА [50].

Однако несмотря на то, что эти биологические иммуномодуляторы эффективны у взрослых с БА, они не исследованы у детей с тяжелой формой астмы [14].

### *Антихолинергические средства длительного действия*

Исследования последних десятилетий свидетельствуют об эффективности антихолинергических препаратов (АХП) в терапии БА у детей.

Хорошо известно, что в регуляции тонуса мышц бронхов принимает участие как симпатическая, так и парасимпатическая нервная система. Повышенный тонус блуждающего нерва играет значительную роль в развитии симптомов БА, особенно ночью и в ранние утренние часы. Рецепторы, которые воспринимают сигналы блуждающего нерва, называются холинергическими, а медиатор, вызывающий их возбуждение, –

ацетилхолин. При возбуждении этих рецепторов возникает спазм гладких мышц бронхов и повышение секреции мокроты. К антихолинергическим препаратам относятся вещества, которые ослабляют, предотвращают или прекращают взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами. Они блокируют взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами на уровне постсинаптической мембраны и тормозят реакции, вызываемые активацией постганглионарных парасимпатических нервов [51].

Исследования ученых, направленные на разработку синтетических АХП, привели к созданию тиотропия [52]. Тиотропия бромид относится ко второму поколению антихолинергических препаратов и является первым в мире антихолинергическим препаратом длительного действия, первоначально разработанным для терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Тиотропий селективен в отношении M1 и M3-рецепторов, что и определяет его превосходство перед неселективными АХП. Его сродство с M-рецепторами в 6–20 раз выше, чем сродство ипратропия бромида [53–54]. Тиотропий оказывает противовоспалительное действие и способен предотвращать ремоделирование дыхательных путей [55–58]. Механизм действия тиотропия на дыхательные пути не ограничивается только бронходилатацией и снижением бронхиальной гиперреактивности, обусловленными влиянием на M3-холинорецепторы, но и оказывает существенное влияние на аллергическое воспаление. Структура тиотропия обуславливает отсутствие абсорбции в желудочно-кишечном тракте и невозможность прохождения препарата через гематоэнцефалический барьер, что в определенной степени определяет его высокую безопасность [59].

Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 часов, что позволяет назначать его 1 раз в сутки [60–62]. Такие свойства тиотропия значительно упрощают режим дозирования и улучшают комплаенс, т.е. повышается приверженность больных терапии.

### *Специфическая иммунотерапия*

У пациентов с атопическим фенотипом БА большое значение имеет специфическая иммуно-

терапия причинно-значимым аллергеном. В результате многочисленных российских и международных исследований показано, что специфическая иммунотерапия причинно-значимыми аллергенами оказывает положительное влияние на лечение астмы у детей, включая влияние на контроль симптомов, использование лекарств и гиперчувствительность дыхательных путей [11–13]. Специфическая иммунотерапия аллергенами, проводимая парентеральным способом в виде повторных курсов у детей с atopической БА, эффективна в 86% случаев, сублингвальная иммунотерапия – в 82%, интраназальная терапия – в 79% [63]. При легком течении бронхиальной астмы эффективность иммунотерапии достигает 86%, при среднетяжелом – 82%, при тяжелом – 65% [63]. Однако применение данного метода у пациентов с тяжелой БА возможно только после достижения контроля симптомов и ремиссии заболевания.

### **Иммунодепрессанты**

Метаанализы, изучающие эффективность иммуносупрессорной терапии, такой как циклоспорин А, метотрексат или азатиоприн, не нашли четких доказательств в поддержку их общего применения при лечении тяжелой астмы у детей [14]. Действительно, недавние рекомендации ATS/ERS по тяжелой астме рекомендуют не применять эти препараты из-за низкого качества имеющихся данных и высокого риска побочных эффектов [11, 15, 16].

## **ПОШАГОВАЯ ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ И МОНИТОРИНГ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

В документе GINA-2019 по диагностике, терапии и мониторингу тяжелой БА у взрослых и подростков представлен восьмиступенчатый алгоритм ведения пациентов.

Рекомендации первых четырех шагов предназначены врачам общей практики. На первых этапах рекомендуется выявить пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, получающих терапию 4 или 5 степени по рекомендациям GINA, и на основании тщательного анализа анамнестических данных установить причины недостаточного контроля симптомов. В последующем необходимо провести оптимизацию терапии, устранив

внешние факторы, и продолжить мониторинг симптомов в течение последующих 3–6 месяцев. На последнем 4 шаге рекомендуется ответить на вопросы по эффективности проведенных мероприятий.

Далее 5 и 6 шаги выполняются специалистами (аллергологами, пульмонологами). Рекомендуется определить фенотипы БА у пациента с целью выбора молекулярно-таргетной терапии. В ходе диагностики определяют основные маркеры воспаления – эозинофилы крови и мокроты, иммуноглобулин Е, оксид азота в выдыхаемом воздухе, специфические иммуноглобулины к аллергенам и ответ на терапию глюкокортикостероидами. На основании анализа полученных данных выявляют, какой тип воспаления присущ пациенту – Th2-тип или не Th2-тип воспаления дыхательных путей. Далее, по возможности, определяются предикторы хорошего ответа на молекулярные препараты и проводится выбор возможной таргетной терапии биологическими препаратами (антииммуноглобулин Е, антиинтерлейкин 4, 5).

Особое внимание на последних шагах отводится контролю за симптомами БА, эффективностью терапии, тщательному анализу внешних факторов, усугубляющих течение заболевания и их коррекции.

Таким образом, пошаговая диагностика с определением фенотипа БА и выбор соответствующей эффективной терапии способствует повышению контролируемости заболевания и предупреждению риска развития осложнений.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Достижения современной медицины по проблемам тяжелой бронхиальной астмы значительно продвинулись вперед за последние десятилетия. Однако исследований по тяжелой бронхиальной астме у детей все еще недостаточно, чтобы оценить причины и факторы плохого контроля симптомов, особенно у детей дошкольного возраста. Большинство исследований проведены у взрослых пациентов, а в документах по тяжелой БА указаны рекомендации для терапии детей старше 6 лет и подростков.

Гетерогенность тяжелой бронхиальной астмы, ее изменчивость в различные возрастные периоды, коморбидные состояния, осложняющие тече-



ние БА, требует огромных знаний от врача, анализирующего факторы, снижающие контроль симптомов заболевания. Врачу необходимо провести комплексное обследование пациентов, выявить и устранить воздействия, которые затрудняют контроль над астмой, включая анализ диагноза, прежде чем окончательно убедиться в наличии тяжелой рефрактерной БА у больного

Изучение фенотипов и эндотипов тяжелой БА, определение биомаркеров является базой для выбора новых терапевтических подходов к лечению тяжелой БА у детей с использованием биологических препаратов. Изучение новых препаратов в терапии тяжелой БА у детей является перспективным направлением в повышении контроля заболевания.

Таким образом, механизмы развития, возможности диагностики тяжелой БА у детей требуют дальнейших исследований для оптимизации терапии заболевания и повышения качества жизни пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубева Н.А. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2017 году: статистические материалы. Ч. VI. 2018. 144 с. Доступен по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/> Доступ от 20.04.2019.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Asthma in the US. Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/asthma/>. Accessed 2019 April 20.
3. Asthma status and severity affects missed school days / S.A. Moonie, D.A. Sterling, L. Figgs et al. // *J. Sch. Health*. 2006. Vol. 76. P. 18–24.
4. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study / Lang A., Carlsen K.H., Haaland G. et al. // *Allergy*. 2008. Aug. Vol. 63, № 8. P. 1054–1060.
5. Клыкова Т.В., Терещенко Ф.М. Распространенность и клиничко-аллергологические особенности тяжелой бронхиальной астмы у детей и подростков г. Казани // *Практическая медицина*. 2009; 35: 52–54. 22
6. Арестова Н.Е. Распространенность и факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей на примере Санкт-Петербурга и Ленинградской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 24 с.
7. Stress and quality of life in urban caregivers of children with poorly controlled asthma: a longitudinal analysis / M.H. Bellin, P. Osteen, J. Kub et al. // *J. Pediatr Health Care*. 2015. Vol. 29. P. 536–546.
8. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study / P. Godard, P. Chanez, L. Siraudin et al. // *Eur. Respir. J.* 2002, Jan. Vol. 19, № 1. P. 61–67. Epub 2002/02/15. eng.
9. Centers for Disease Control and Prevention // Asthma in the US. Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/asthma/>.
10. Puig-Junoy J., Pascual-Argente N. Socioeconomic Costs of Asthma in the European Union, United States and Canada: A Systematic Review // *Rev. Esp. Salud. Publica*. 2017. Vol 91. P. 1–15.
11. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2018. Available from: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com) Accessed 2019 April 20.
12. Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017.
13. Бронхиальная астма у детей: федеральные клинические рекомендации. 2017. Союз педиатров России. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Доступно: <https://www.pediatr-russia.ru/>. Доступ 20.04.2019.
14. Guilbert T.W., Bacharier L.B., Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014. Vol. 2, № 5. P. 489–500.
15. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / K.F. Chung, S.E. Wenzel, J.L. Brozek et al. // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43. P. 343–373.
16. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management. Pocket Guide for half professional. Available from: <https://ginasthma.org/gina-ebooks/> // Accessed 2019. Apr 20.
17. Тяжелая бронхиальная астма: согласительный доклад объединенной группы экспертов. Состав объединенной группы экспертов: Барановская Т.В., Белевский А.С., Восканян А.Г. и др. Доступен по ссылке <http://spulmo.ru/>

18. *Current asthma guidelines may not identify young children who have experienced significant morbidity* / S.P. Galant, T. Morpew, S. Amaro et al. // *Pediatrics*. 2006. Apr. Vol. 117, № 4. P. 1038–1045.
19. Gelfand E.W., Kraft M. *The importance and features of the distal airways in children and adults* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Dec. Vol. 124 (6 Suppl). S. 84–87.
20. *Severe childhood asthma: a common international approach?* / A. Bush, G. Hedlin, K.H. Carlsen et al. // *Lancet*. 2008. Sep 20. Vol. 372 (9643). P. 1019–1021. Epub 2008/09/23. eng.
21. Fitzpatrick A.M. *Severe asthma in children: lessons learned and future directions* // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016. № 4. P. 11–19.
22. *A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma* / H.A. Jenkins, R. Cherniack, S.J. Szeffler et al. // *Chest*. 2003. Vol. 124, № 4. P. 1318–24.
23. *Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function* / L.B. Bacharier, R.C. Strunk, D. Mauger et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Aug 15. Vol. 170, № 4. P. 426–432. Epub 2004/06/03. eng.
24. *Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma?* / Spahn J.D., Cherniack R., Paull K. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Apr 1. Vol. 169, № 7. P. 784–786. Epub 2004/02/03.
25. Ramratnam S.K., Bacharier L.B., Guilbert T.W. *Severe Asthma in Children* // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017. Vol. 5, № 4. P. 889–898.
26. Зайцева С.В. *Оценка эффективности и возможности оптимизации терапии бронхиальной астмы у детей: дис. ... канд. мед. наук. М.: РГМУ, 2001. 161 с.*
27. *The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update.* / E. Hossny, N. Rosario, B.W. Lee et al. // *World Allergy Organ J.* 2016. № 9. P. 26. Published 2016. Aug 12.
28. *World Health Organisation (2003): Adherence to longterm therapy, evidence for action. Geneva: [Электрон. ресурс]. – доступ <http://www.who.int>.*
29. *Psychological factors associated with medication nonadherence in asthmatic children* / B. Bender, H. Milgrom, C.S. Rand et al. // *Journal of Asthma*. 1998. Vol. 35, № 4. P. 347–353.
30. *Factors associated with levels of adherence to inhaled corticosteroids in minority adolescents with asthma* / G. Mosnaim, H. Li, M. Martin et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014. Feb. Vol. 112, № 2. P. 116–120. doi: 10.1016/j.anaai.2013.11.021. Epub 2013 Dec 21.
31. *The prevalence of nonadherence in difficult asthma* / J.I. Gamble, M. Stevenson, E. McClean et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Nov 1. Vol. 180, № 9, P. 817–822. doi: 10.1164/rccm.200902-0166OC. Epub 2009 Jul 30.
32. Krishnan Jerry A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 170. P. 1281–1285.
33. Williams L.K. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114. P. 1288–1293.
34. Ильенкова Н.А., Черепанова И.В., Вохмина Т.А. *Проблемы приверженности терапии у детей с бронхиальной астмой* // *Педиатрическая фармакология*. 2016. Т. 13, № 6. С. 565–570.
35. *Association of atopic and non-atopic asthma with emotional symptoms in school children* / G. Kohlboeck, S. Koletzko, C.-P. Bauer et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* 2013. Vol. 24. P. 230–236.
36. Goodwin R.D., Fergusson D.M., Horwood, L.J. *Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community* // *Psychol. Med.* 2004. Vol. 34. P. 1465–1474.
37. *Perception of pulmonary function and asthma control: the differential role of child versus caregiver anxiety and depression* / Feldman J.M., Steinberg D., Kutner H. et al. // *J. Pediatr Psychol.* 2013. Vol. 38. P. 1091–1100.
38. Easter G., Sharpe L., Hunt C.J. *Systematic review and meta-analysis of anxious and depressive symptoms in caregivers of children with asthma* // *J. Pediatr. Psychol.* 2015. Vol. 40. P. 623–632.
39. *Depressive symptoms amongst asthmatic children's caregivers* / A. Szabó, G. Mezei, E. Kovári et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 21. 667–673.
40. *Posttraumatic stress in adolescents with asthma and their parents* / E.M. Kean, K. Kelsay, F. Wamboldt et al. // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2006;45:78–86
41. Муртазаева О.А. *Патогенетические аспекты бронхиальной астмы тяжелого течения*

- у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 24 с.
42. Booster G.D., Oland A.A., Bender B.G. Psychosocial factors in severe pediatric asthma // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2016. Vol. 36. P. 449–460.
  43. Effects of inhaled corticosteroids on pathology in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. Chanez, A. Bourdin, I. Vachier et al. // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004. № 1. P. 184–90. doi: 10.1513 / pats.200402-006MS
  44. Schwiebert L.M., Stellato C., Schleimer R.P. The epithelium as a target of glucocorticoid action in the treatment of asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. S. 16–19. doi: 10.1164 / ajrcm / 154.2\_Pt\_2.S16
  45. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids / R.F. Lemanske Jr, D.T. Mauger, C.A. Sorkness et al. // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 975–985.
  46. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children / Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. Mar 17. Vol. 364, № 11. P. 1005–1015. Epub 2011/03/18.
  47. Rubinsztajn R., Chazan R. Monoclonal Antibodies for the Management of Severe Asthma // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. Vol. 935. P. 35–42.
  48. Wenzel S.E., Wang L., Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma // *N. Engl. J. Med.* 2013. Sep 26. Vol. 369, № 13. P. 1276.
  49. Lebrikizumab treatment in adults with asthma / J. Corren, R.F. Lemanske, N.A. Hanania et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. Sep 22. Vol. 365, № 12. P. 1088–1098. Epub 2011/08/05. eng.
  50. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial / I.D. Pavord, S. Korn, P. Howarth et al. // *Lancet.* 2012. Aug 18. Vol. 380 (9842). P. 651–659.
  51. Княжеская Н.П. Влияние тиотропиума бромида на состояние пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей бронхиальной астмой // *Справочник поликлинического врача.* 2008, №4. С. 34–37.
  52. O'Connor B.J., Towse L.J., Barnes P.J. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. P. 876–880.
  53. Barnes P.J. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. J. Med.* 2004. Vol. 20. P. 24S–32S
  54. Haddad E.B., Mak J.C., Barnes P.J. Characterization of [<sup>3</sup>H]Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping // *Mol. Pharmacol.* 1994. Vol. 45, № 5. P. 899–907.
  55. Restrepo R.D. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease // *Respir. Care.* 2007. Vol. 52, № 7. P. 833–851.
  56. Wollin L., Pieper M. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 23. P. 345–354.
  57. A role for M (2) and M (3) muscarinic receptors in the contraction of rat and human small airways / S.M. Brown, A. Koarai, R.G. Sturton et al. // *Eur. J. Pharmacol.* 2013. Vol. 702. P. 109–115.
  58. Tiotropium increases PPAR and decreases CREB in cells isolated from induced sputum of COPD patients / A. Holownia, R.M. Mroz, T. Skopinski et al. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013. Vol. 756. P. 9–14.
  59. Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Новые возможности терапии бронхиальной астмы у детей // *Медицинский совет.* 2018. № 17. С. 192–198.
  60. Ненашева Н.М. Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тиотропиума бромида // *Эффективная фарматека. Пульмонология и оториноларингология.* 2014. №2 (29). С. 4–14.
  61. Tashkin D.P. Long acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease efficacy and safety // *Curr. Pulm. Med.* 2010. Vol. 16. P. 97–105.
  62. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / В.В. Архипов и др. // *Пульмонология.* 2014. № 4. С. 87–94.
  63. Рылеева И.В. Патогенетические основы эффективности аллергенспецифической иммунотерапии и иммунофармакотерапии атопической бронхиальной астмы у детей: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2004. 46с. ■