

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ

ТОМ 19, № 10 (2020)
РЕПРИНТ СТАТЬИ

Бронхиальная астма у детей в условиях новой коронавирусной инфекции

Е.Г. Фурман, Е.А. Хузина,
М.Н. Репецкая

**Bronchial Asthma in Children Amidst
the Novel Coronavirus Infection**

E.G. Furman, E.A. Khuzina, M.N. Repetskaya





Бронхиальная астма у детей в условиях новой коронавирусной инфекции

Е.Г. Фурман, Е.А. Хузина, М.Н. Репецкая

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пермь

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить актуальные данные по мониторингованию и терапии бронхиальной астмы (БА) у детей в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Основные положения. Отсутствуют доказательства того, что контролируемая БА у детей повышает риск инфицирования SARS-CoV-2 или более тяжелого течения COVID-19. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) при БА снижают экспрессию генов основных рецепторов-мишеней для вируса SARS-CoV-2. Противовоспалительная терапия БА, в первую очередь ИГКС, должна быть продолжена до достижения контроля БА, что поможет снизить риск неблагоприятного течения COVID-19. Использование домашней небулайзерной терапии остается предпочтительным методом лечения у детей с БА дошкольного возраста.

Заключение. В условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 дети с БА должны получать терапию в полном объеме в соответствии с индивидуальным планом лечения, тяжестью и степенью контроля заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Вклад авторов: Фурман Е.Г. — разработка концепции обзора, написание основной части обзора, работа с первоисточниками; Хузина Е.А. — изучение особенностей клиники новой коронавирусной инфекции и бронхиальной астмы; Репецкая М.Н. — рекомендации по лечению аллергического ринита у детей с бронхиальной астмой в условиях COVID-19.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Статья написана при финансовой поддержке РФФИ (Россия) и МНТИ (Израиль) в рамках научного проекта № 19-51-06001.

Для цитирования: Фурман Е.Г., Хузина Е.А., Репецкая М.Н. Бронхиальная астма у детей в условиях новой коронавирусной инфекции. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 25–30.



Bronchial Asthma in Children Amidst the Novel Coronavirus Infection

E.G. Furman, E.A. Khuzina, M.N. Repetskaya

Perm State Medical University named after Academician E. A. Vagner of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614990

ABSTRACT

Objective of the Review: to present current information on monitoring and therapy of bronchial asthma (BA) in children amidst the novel coronavirus infection COVID-19.

Key Points. There is no evidence that controlled BA increases the risk of SARS-CoV-2 infection or leads to more severe COVID-19. Inhaled glucocorticosteroids (IGCS) to manage BA inhibit gene expression of major SARS-CoV-2 target receptors. Anti-inflammatory BA therapy, primarily IGCS, should not be discontinued until BA is controlled, thus mitigating the risk of unfavourable course of COVID-19. Nebuliser therapy at home remains the preferred treatment in pre-school children with BA.

Conclusion. Amidst the novel coronavirus infection COVID-19, children with BA should receive individualised therapy depending on disease severity and rate of disease control.

Keywords: bronchial asthma, children, novel coronavirus infection COVID-19.

Contributions: Furman, E.G. — review concept, preparation of the main part of review, source materials handling; Khuzina, E.A. — study of clinical presentations of the novel coronavirus infection and bronchial asthma; Repetskaya, M.N. — recommendations for treatment of allergic rhinitis in children with bronchial asthma amidst COVID-19.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The article is sponsored by the Russian Foundation for Basic Research (Russia) and the Ministry of Science and Technology (Israel) within the scope of scientific project No. 19-51-06001.

For citation: Furman E.G., Khuzina E.A., Repetskaya M.N. Bronchial Asthma in Children Amidst the Novel Coronavirus Infection. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 25–30. (in Russian)

Фурман Евгений Григорьевич (*автор для переписки*) — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, проректор по науке, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU. SPIN: 7373-9210. <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>. E-mail: furman1@yandex.ru
Хузина Екатерина Александровна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU. SPIN: 6816-0587. E-mail: eka-khuzina@yandex.ru
Репецкая Марина Николаевна — д. м. н. профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU. SPIN: 4293-6683. E-mail: proffrep@yandex.ru

В конце 2019 года человечество встретилось с серьезным вызовом — с пандемией новой коронавирусной инфекции *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Первой и важнейшей мишенью для инфекции COVID-19 является дыхательная система, COVID-19 приводит к пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности.

Известно, что больные бронхиальной астмой (БА) подвержены риску более тяжелых исходов при респираторных вирусных заболеваниях [1]. При недостаточном контроле БА тяжесть обострения, вызванного вирусом, резко возрастает [2]. Многие пациенты с астмой имеют снижение и/или замедленную реакцию врожденного противовирусного иммунитета с дефицитом и задержкой ответов, ассоциированных с интерферонами легких ИФН- α , ИФН- β и ИФН- λ . Дефицит ИФН- λ связан с повышением тяжести обострения астмы [3].

Цель нашей статьи — представить актуальные данные по мониторингованию и терапии БА у детей в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Первые обнаруженные коронавирусы становились причиной респираторной инфекции у детей и взрослых, которая не была особенно опасной и тяжелой. Установлено, что коронавирусы (не вызывающие COVID-19) обнаруживаются в дыхательных секретах у большого числа здоровых детей [4, 5]. В исследовании [6] коронавирус был обнаружен примерно в 5% образцов из верхних дыхательных путей и в 8% из нижних дыхательных путей при остром респираторном заболевании. Большинство клинически значимых коронавирусных инфекций нашли у детей младше 2 лет, хотя и у детей более старшего возраста могло встречаться тяжелое течение коронавирусных инфекций [6].

Вирус SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2* — коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром) стал седьмым выявленным патогенным коронавирусом для человека и третьим коронавирусом, вызывающим летальную пневмонию (после инфекций SARS — *Severe acute respiratory syndrome*, тяжелый острый респираторный синдром (атипичная пневмония) и MERS Middle East respiratory syndrome — ближневосточный респираторный синдром).

Новый коронавирус SARS-CoV-2 поражает многие клетки, ткани и органы, однако основные клинические проявления заболевания определяются поражением дыхательных путей. Важным объяснением факта тропности коронавирусов к дыхательной системе является наличие нескольких потенциальных рецепторов для коронавируса, присутствующих в дыхательной системе.

В настоящее время верифицировано, что основным рецептором для проникновения вируса в клетку — АПФ2, в качестве дополнительных рецепторов могут выступать белок шипа (CD147-spike protein) [7, 8] и трансмембранная сериновая протеаза 2 (*transmembrane protease serine 2, TMPRSS2*). Рецептор АПФ2 широко представлен на реснитчатых клетках дыхательных путей [7, 9].

Показано, что более высокая экспрессия АПФ2 увеличивает восприимчивость *in vitro* к SARS-CoV-2, повышение экспрессии гена АПФ2 связано с курением, СД и АГ, и все эти состояния/заболевания ассоциируются с повышенной заболеваемостью и тяжестью COVID-19.

Установлено, что экспрессия АПФ2 в назальном эпителии детей с аллергической сенсibilизацией и аллергической астмой снижена [10]. В другом исследовании на популяции взрослых с БА обнаружено, что более высокая экспрессия генов АПФ2 и TMPRSS2 отмечается у мужчин афроамериканского происхождения при сочетании с СД. Наличие указанных ко-факторов является обоснованием для более тщательного мониторинга в данных подгруппах больных БА для ранней диагностики ухудшения состояния.

При этом более низкая экспрессия генов АПФ2 и TMPRSS2 отмечалась при использовании ингаляционных ГКС (ИГКС). Проведенное проспективное наблюдение за больными доказало, что применение ИГКС является предиктором снижения восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и заболеваемости COVID-19 [11].

Курение распространено среди подростков, в том числе и среди подростков с БА. Курение табака повышает экспрессию гена АПФ2, рецептора для SARS-CoV-2. Проведено сравнение экспрессии АПФ2 в транскриптоме одиночных клеток в эпителии бронхов у курящих и некурящих пациентов. Показана t-SNE визуализация профилей транскриптома одиночных клеток у курящих и никогда не куривших людей. У курящих наблюдается перераспределение клеток бронхиального эпителия — потеря секреторных клеток и обширная гиперплазия бокаловидных клеток [12].

Важный вопрос, требующий ответа, — является ли БА фактором риска COVID-19? До сих пор БА не была идентифицирована как фактор риска тяжелых исходов при COVID-19 ни в одном из более крупных исследований. Однако хронические респираторные заболевания стали третьей группой по величине показателя летальности у взрослых после сердечно-сосудистых заболеваний и диабета в анализе большой серии случаев (44 672 подтвержденных случая COVID-19) [13, 14].

В США среди пациентов с COVID-19 БА встречалась у 9% взрослых и 12% детей [15]. В целом в настоящее время недостаточно данных, чтобы сделать окончательный вывод о том, является ли БА у детей фактором риска заражения SARS-CoV-2 и связана ли детская астма с риском неблагоприятного течения COVID-19 [16].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ОБОСТРЕНИЕ И СИМПТОМЫ COVID-19

Понятно, что симптомы COVID-19 могут быть похожи на симптомы обострения астмы и проявляться, например, сухим кашлем и одышкой. Лихорадка, распространенный симптом COVID-19, может помочь дифференцировать его от обострения астмы, хотя лихорадка иногда присутствует при вирус-индуцированном обострении астмы. Изучение анамнеза, в частности истории поездок, наличие тесного контакта с зараженным COVID-19 и отсутствие предшествующего атопического анамнеза у ребенка также могут помочь при дифференциальной диагностике [16].

Описаны случаи фатального течения COVID-19 у молодых взрослых с БА. Постмортальное исследование легких 37-летнего пациента с БА и COVID-19 выявило обтурацию дыхательных путей слизистыми пробками и уплотнение легких. На поверхности среза легкого — толстый внутрипросветный экссудат внутри бронхов, одновременно отмечались диффузное альвеолярное повреждение, изменения эпителия и эндотелия с образованием гиалиновых мембран [17].

Ведущие международные ассоциации и общества специалистов, занимающихся проблемой БА, — Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma, GINA*), Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI*), Американская академия аллергии, астмы и иммунологии (*American Academy of*

Allergy, Asthma and Immunology, AAAAI), Американское торакальное общество и Европейское респираторное общество — сформулировали свою позицию и рекомендации по ведению детей с БА в условиях распространения COVID-19:

1) плохой контроль над астмой — фактор риска более тяжелого обострения БА, вызванного вирусом;

2) поддержание оптимального контроля над астмой неизбежно уменьшит риск тяжелых результатов при COVID-19;

3) все варианты базисного противовоспалительного лечения (ИГКС, комбинированные ИГКС + длительно действующие β2-агонисты (ДДБА), моноклональные антитела) существенно снижают риск обострений БА, большинство из которых вызваны вирусом);

4) противовоспалительная терапия БА должна быть продолжена до достижения контроля БА, что поможет снизить риск неблагоприятного течения COVID-19 [18].

Эксперты ЕААСI по поводу аллергических заболеваний и БА заявляют, что отсутствуют научные доказательства того, что лечение аллергии увеличивает восприимчивость к SARS-CoV-2 или тяжесть течения COVID-19. Врачи должны стремиться к наилучшему контролю над текущими аллергическими симптомами и проинформировать пациентов о текущих рекомендациях по гигиене и социальному дистанцированию для снижения риска COVID-19.

Неконтролируемая астма классифицируется как фактор риска, поэтому одной из главных целей должна быть базисная терапия астмы с помощью соответствующих лекарств и достижение контроля. Симптомы сезонной аллергии, особенно в начале сезона, иногда напоминают грипп или ОРВИ и, следовательно, также могут свидетельствовать о наличии COVID-19 [19].

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ И COVID-19

За последние 30 лет произошли фундаментальные изменения в виде пересмотра концепции терапии легкой астмы у детей и взрослых. Эксперты GINA больше не рекомендуют терапию легкой астмы только короткодействующими β2-агонистами, теперь все пациенты должны получать противовоспалительную терапию.

При назначении ИГКС пациентам с БА возникают ниже следующие вопросы. Изменяют ли ИГКС риск заболеваемости COVID-19, увеличивая или уменьшая его? Влияют ли ИГКС на клиническое течение COVID-19? Влияет ли предварительное применение или продолжительное использование ИГКС на исходы острых респираторных инфекций, связанных с коронавирусом?

В настоящее время нет доказательств, что преморбидное применение ИГКС для терапии хронических заболеваний является фактором неблагоприятных исходов при острых респираторных инфекциях, вызванных коронавирусом. Отсутствуют доказательные данные в поддержку отмены ИГКС у пациентов в условиях пандемии COVID-19, получавших эти препараты. У больных БА отмена ИГКС может приводить к потере контроля над заболеванием и повышению риска обострения. Нет доказательств того, что пациентам, страдающим астмой, следует изменить рекомендации по увеличению дозы ИГКС в начале обострения, ассоциированного с COVID-19.

В то же время при неопределенности в отношении диагноза врачи должны быть более осторожны в отношении назначения ИГКС или ИГКС/ДДБА у пациентов без четких объективных признаков астмы. В заявлении экспертов

GINA и секции ЕААСI по педиатрии делается вывод о том, что «оптимальный контроль заболеваний у детей с аллергией, астмой и иммунодефицитом может быть достигнут при выполнении обычных рекомендаций по лечению» [20, 21].

В исследовании установлено, что у пациентов с БА, получавших ИГКС, экспрессия генов АПФ2 и TMPRSS2 значительно ниже, чем в контрольной группе больных, не принимавших ИГКС. Таким образом, ИГКС уменьшают экспрессию генов основных рецепторов-мишеней для SARS-CoV-2, что может препятствовать проникновению в клетку [20].

Предполагается также, что ГКС, благодаря подавлению воспаления 2-го типа, вероятно, восстанавливают нарушенный противовирусный иммунитет и имеют положительные клинические эффекты при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и астме. У лиц, не страдающих астмой, такого эффекта нет [22].

Поскольку аллергический ринит является частым сопутствующим аллергическим заболеванием у пациентов с БА, мнение экспертов по ЛОР-заболеваниям также очень важно. Эксперты группы ЛОР-заболеваний при AAAI утверждают: «Мы признаем, что заболевания верхних дыхательных путей или их лечение кортикостероидами и биологическими препаратами не увеличивает риск инфекции и риск более тяжелого течения COVID-19...» [23]. Подчеркивается, что в настоящее время применение интраназальных ГКС может быть продолжено при сезонных аллергических расстройствах и поллинозе. Прекращение использования местного назального ГКС не рекомендуется, так как отсутствие контроля над симптомами может означать более широкое распространение вируса SARS-CoV-2.

Несколько национальных и международных организаций, таких как GINA, рекомендуют применять системные ГКС по мере необходимости и в соответствии с планом действий по лечению астмы у ребенка во время COVID-19 [16].

Пациенты, которые получали биопрепараты и иммунотерапию аллергенами, тоже должны продолжать лечение, сводя к минимуму посещения больниц и личные посещения [24].

По данным A. Reppner и соавт., инфекция COVID-19 у пациента с тяжелой эозинофильной БА на фоне применения моноклональных антител к рецептору ИЛ-5 протекала достаточно легко, без осложнений. При этом наши коллеги обращают внимание на то, что до использования моноклональных антител каждая вирусная инфекция завершалась потребностью в длительном курсе оральных ГКС [25]. Клинические наблюдения показали эффективность терапии БА моноклональными антителами к IgE на фоне заболевания COVID-19 [26].

НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ

Активно обсуждается использование небулайзерной терапии в условиях коронавирусной инфекции у детей.

Ингаляции ИГКС с применением небулайзера имеют ряд важных преимуществ в лечении БА у детей по сравнению с использованием дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) со спейсером. Согласно руководствам Американской ассоциации пульмонологов, при применении ДАИ со спейсером требуется сотрудничество со стороны самих пациентов: медленно дышать после активации ингалятора, задерживать дыхание на протяжении 10 секунд после ингаляции, при дополнительной ингаляции выждать примерно 15–30 секунд [27].

Большинство детей младшего возраста не в состоянии освоить такую технику ингаляции. При применении небулайзеров не требуется координация дыхания или задержка выдоха: больной дышит в удобном для себя режиме, поэтому

ингаляции через небулайзер сопровождаются значимо меньшим числом ошибок, чем использование ДАИ со спейсером, что напрямую влияет на эффективность терапии.

Плохая техника ингаляции также связана с риском обострения БА и потери контроля над заболеванием как у детей, так и взрослых пациентов [28]. Кроме того, при применении ДАИ со спейсером и лицевой маской даже небольшое нарушение герметичности может резко снизить поступление препарата в ткань легких. Так, при щели размером всего лишь в 0,4 см² в легкие попадает уже ничтожно мало препарата [29].

Важно также, что ингаляции через небулайзер позволяют использовать более высокие дозы ИГКС и сочетать в одной ингаляции несколько препаратов, предназначенных для небулайзерной терапии, например Пульмикорт суспензию и бронхолитики [29, 30].

Эксперты Российского педиатрического респираторного общества [31] до пандемии COVID-19 сформулировали свою позицию следующим образом: «У детей до 6-летнего возраста следует отдавать приоритет небулайзерной терапии в связи с невозможностью или трудностями соблюдения техники ингаляций с помощью других устройств, а также отсутствием выбора ИГКС, за исключением небулизированной суспензии будесонида с первых месяцев жизни». На наш взгляд, в условиях новой коронавирусной инфекции необходимо все же разделять применение небулайзерной терапии в лечебно-профилактическом учреждении и домашнюю небулайзерную терапию.

Некоторые авторы считают [32, 33], что использование небулайзеров во время пандемии COVID-19 в медицинских учреждениях, включая отделения неотложной помощи, может увеличивать вероятность аэрозольного распространения вирусных частиц и подвергать риску перекрестной инфекции пациентов и лиц, обеспечивающих уход за ними. В этих условиях авторы рассматривают в качестве альтернативы для больных с респираторными симптомами применение ДАИ со спейсером с загубником или маской в зависимости от возраста. В последнее время также применяются спейсеры с односторонним клапаном Valved Holding Chambers (VHCs).

В условиях повышенного риска распространения COVID-19 (в отделениях неотложной помощи, больничных палатах и других лечебных подразделениях) рассматривается ограничение использования аэрозольных препаратов через небулайзеры¹ [34].

В то же время международные педиатрические и респираторные общества¹ [34–36] рекомендуют использовать небулайзерную терапию в любых условиях при тяжелой астме, астматическом статусе или в другой угрожающей жизни ситуации. Даже в медицинских учреждениях дети, которые не могут правильно использовать ДАИ или не отвечают на лечение препаратами, ингалируемыми с помощью ДАИ, должны получать небулайзерную терапию.

Американские эксперты рекомендуют с целью минимизации опасности для медицинских работников в условиях стационара принять следующие меры: после настройки небулайзера медицинским работникам следует выдерживать безопасную дистанцию (от 1,83 метра и больше), по возможности, за дверью, носить лицевую маску, а также средства защиты глаз, перчатки и накидку во время проведения лече-

ния при невозможности воспользоваться респиратором. Пациентов не требуется переводить на более интенсивный режим медицинской помощи исключительно для проведения терапии с помощью небулайзера².

В Республике Корея предлагается следующий алгоритм оказания стационарной помощи пациентам с обострением БА в условиях вспышки COVID-19:

1) оценка риска COVID-19 во время первичной сортировки (учет основных симптомов, включая лихорадку, кашель, одышку, и оценка эпидемиологического риска);

2) проведение теста ПЦР на РНК COVID-19 и рентгенографии грудной клетки в изолированной комнате под отрицательным давлением;

3) общее лечение обострения БА после выхода из обсерватора для пациентов с отрицательным результатом тестирования на COVID-19 — терапия системными ГКС и бронходилататорами короткого действия с использованием дозированных ингаляторов со спейсерами.

При этом корейские авторы подчеркивают, что оптимальный контроль над заболеванием будет лучшей защитной стратегией для всех больных астмой против обострения, вызванного COVID-19 или другими факторами [37].

В домашних условиях отсутствуют жесткие ограничения на применение небулайзерной терапии, если у пациента нет коронавирусной инфекции и риск заражения окружающих людей отсутствует. При этом важно продолжать введение ИГКС с помощью небулайзера у ребенка в домашних условиях во время пандемии COVID-19, если он плохо отвечает на терапию с использованием ДАИ со спейсером и в ситуации, когда ребенок либо отказывается от сотрудничества, либо не в состоянии следовать указаниям, необходимым для правильного использования этих устройств [16].

Применение небулайзера на дому позволяет пациенту получать лечение в привычных условиях, что экономит время и затраты на медицинскую помощь, а также позволяет предотвратить перекрестное инфицирование в условиях стационара, что особенно актуально в условиях пандемии COVID-19 [35].

На сегодняшний день небулайзерная терапия ИГКС с применением микронизированного будесонида (Пульмикорт суспензия) остается методом выбора в лечении БА у детей, особенно дошкольного возраста. Молекулярная структура будесонида обуславливает быстрое начало фармакологического эффекта. В отличие от других ИГКС Пульмикорт растворяется в дыхательных путях уже через несколько минут, что способствует быстрому началу действия препарата [36].

Пульмикорт суспензия значительно снижает выраженность симптомов БА как в дневное, так и в ночное время, а также уменьшает объем применения бронхолитиков по сравнению с плацебо [38].

В ходе 3-летнего наблюдательного ретроспективного исследования с участием около 11 тыс. детей до 8 лет, ранее госпитализированных по причине обострения БА, показано, что препарат Пульмикорт суспензия при назначении через 30 дней после обострения снижал риск повторной госпитализации или обращения в отделение неотложной помощи в связи с обострением БА на 45% в течение года после события. Другие противоастматические препараты, включая

¹ Paediatric asthma and COVID-19. The Canadian Paediatric Society Practice Point. 2020. URL: <https://www.cps.ca/en/documents/position/paediatric-asthma-and-covid-19> (дата обращения — 15.10.2020).

² Minnesota Department of Health Guidance. Aerosol-generating procedures and patients with suspected or confirmed COVID-19. 5th May 2020. URL: <https://www.health.state.mn.us/diseases/coronavirus/hcp/aerosol.pdf> (дата обращения — 15.10.2020).

другие ИГКС для ингаляций не через небулайзер, бронхолитики короткого и длительного действия, антилейкотриеновые препараты и ГКС для перорального применения, снижали этот риск в меньшей степени [39].

В некоторых исследованиях установлено, что Пульмикорт значительно более выражено улучшает функцию легких, чем монотелукаст, а также уменьшал риск обострений БА, требующих назначения системных ГКС [40]. Краткосрочная и долгосрочная терапия Пульмикорт суспензией хорошо переносилась детьми ранних возрастных групп, включая грудной возраст, не было нарушения скорости роста и изменения уровня кортизола [41].

Терапия Пульмикорт суспензией не увеличивает частоту инфекций верхних и нижних дыхательных путей, что было доказано в 3-летнем исследовании на детской популяции [40]. В то же время есть данные исследований, которые показывают повышение риска госпитализации в связи с пневмонией у пациентов с БА среди тех, кто получает терапию флутиказоном [42]. Это может быть объяснено различиями в фармакокинетике молекул будесонида и флутиказона. Более длительная экспозиция флутиказона на поверхности эпителия бронхов приводит к более длительной иммуносупрессии и, следовательно, росту вероятности присоединения инфекции [43]. Будесонид обладает низкой местной иммуносупрессивной активностью, которая в десятки раз меньше по сравнению с таковой у флутиказона пропионата [44].

Необходимо трансформировать и систему оказания помощи пациентам, направленную на мониторинг БА в условиях распространения COVID-19. Рекомендуются чаще использовать виртуальные консультации или отсрочки консультации лицом к лицу во время COVID-19. Виртуальные посещения должны быть приоритетными для детей, которые плохо контролируют астму, имеют ухудшение симптомов астмы, или для тех, кому требуется увеличение доз препаратов базисной терапии.

Контроль вентиляционной функции является обязательным компонентом мониторинга БА [45, 46]. Однако необ-

ходимо избегать спирометрии у пациентов с подтвержденным или подозреваемым заболеванием COVID-19. Целесообразно отложить спирометрию и измерение пиковой скорости выдоха в медицинских учреждениях, если в них нет острой необходимости.

Важно помнить, что некоторые юные спортсмены болеют БА. Бронхоспазм распространен среди спортсменов, особенно занимающихся зимними видами спорта и спортом на выносливость, но неизвестно, повышает ли такой бронхоспазм риск неблагоприятных исходов при инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Спортсмены с астмой должны проходить обследование до участия в занятиях спортом для оптимизации схемы лечения. Кроме того, им следует посоветовать уведомлять свою медицинскую бригаду о любых обострениях существующих заболеваний или о болезни. В условиях распространения COVID-19 особенно важно избегать участия любого юного спортсмена с ухудшением контроля над астмой в спортивных мероприятиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отсутствуют явные доказательства того, что контролируемая бронхиальная астма (БА) у детей повышает риск инфицирования SARS-CoV-2 или более тяжелого течения COVID-19. Противовоспалительная терапия БА, в первую очередь ингаляционными ГКС, должна быть продолжена до достижения контроля БА, что поможет снизить риск неблагоприятного течения COVID-19.

Использование домашней небулайзерной терапии в условиях пандемии COVID-19 остается предпочтительным методом у детей с БА дошкольного возраста. Легкость использования небулайзеров способствует большей приверженности пациентов к режиму лечения, а своевременное вмешательство при обострении БА может предотвратить утрату контроля над заболеванием.

Необходима трансформация системы оказания помощи детям и подросткам с БА в условиях распространения COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Corne J.M., Marshall C., Smith S. et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002; 359(9309): 831–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07953-9
2. Jackson D.J., Trujillo-Torralbo M.B., del-Rosario J. et al. The influence of asthma control on the severity of virus-induced asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(2): 497–500. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.028
3. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V. et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat. Med.* 2006; 12(9): 1023–6. DOI: 10.1038/nm1462
4. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года. *Вопросы практической педиатрии*. 2020; 15(2): 7–20. [Melekhina E.V., Gorelov A.V., Muzyka A.D. Clinical characteristics of COVID-19 in children of different ages. Literature review as of April 2020. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020; 15(2): 7–20. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-2-7-20
5. Фурман Е.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей. *Педиатрия*. 2020; 3: 245–51. [Furman E.G. Coronavirus infection COVID-19 and children. *Pediatrics*. 2020; 3: 245–51. (in Russian)]
6. Talbot H.K., Shepherd B.E., Crowe J.E. et al. The pediatric burden of human coronaviruses evaluated for twenty years. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28(8): 682–7. DOI: 10.1097/INF.0b013e31819d0d27
7. Walsh E.E., Shin J.H., Falsey A.R. Clinical impact of human coronaviruses 229E and OC43 infection in diverse adult populations. *J. Infect. Dis.* 2013; 208(10): 1634–42. DOI: 10.1093/infdis/jit393
8. Raj V.S., Mou H., Smits S.L. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus — EMC. *Nature*. 2013; 495(7440): 251–4. DOI: 10.1038/nature12005
9. Wang K., Chen W., Zhou Y.-S. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1.full.pdf> (дата обращения — 15.10.2020).
10. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B. et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146(1): 203–6.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009
11. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P. et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202(1): 83–90. DOI: 10.1164/rccm.202003-08210C
12. Cai G., Bossé Y., Xiao F. et al. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201(12): 1557–9. DOI: 10.1164/rccm.202003-0693LE
13. Dong X., Cao Y.Y., Lu X.X. et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*. 2020; 75(7): 1699–709. DOI: 10.1111/all.14289
14. Johnston S.L. Asthma and COVID-19: is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy*. 2020; 75(7): 1543–5. DOI: 10.1111/all.14348
15. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12 – April 2, 2020*; 69(14): 422–6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4
16. Castro-Rodriguez J.A., Forno E. Asthma and COVID-19 in children: a systematic review and call for data. *Pediatr. Pulmonol.* 2020;

- URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.24909> (дата обращения — 15.10.2020).
17. Konopka K.E., Wilson A., Myers J.L. Postmortem lung findings in an asthmatic with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Chest*. 2020; 158(3): e99–101. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.032
 18. Abrams E.M., Szeffler S.J. Managing asthma during coronavirus disease-19: an example for other chronic conditions in children and adolescents. *J. Pediatr*. 2020; 222: 221–6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.04.049
 19. Brough H.A., Kalayci O., Sediva A. et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics — the 2020 COVID-19 pandemic: a statement from the EAAI-section on pediatrics. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2020; 31(5): 442–8. doi.org/10.1111/pai.13262
 20. Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur. Respir. J*. 2020; 55: 2001009. DOI: 10.1183/13993003.01009-2020
 21. The Lancet Respiratory Medicine. Reflecting on World Asthma Day in the era of COVID-19. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8(5): 423. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30184-3
 22. Kumar K., Hinks T.S.C., Singanayagam A. Treatment of COVID-19-exacerbated asthma: should systemic corticosteroids be used? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2020; 318(6): L1244–7. DOI: 10.1152/ajplung.00144.2020
 23. Jian L., Yi W., Zhang N. et al. Perspective: COVID-19, implications of nasal diseases and consequences for their management. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020; 146(1): 67–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.030
 24. Lee J.H., Lee Y., Lee S.-Y. et al. Management of allergic patients during the COVID-19 pandemic in Asia. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2020; 12(5): 783–91. DOI: 10.4168/air.2020.12.5.783
 25. Renner A., Marth K., Patocka K. et al. COVID-19 in a severe eosinophilic asthmatic receiving benralizumab — a case study. *J. Asthma*. 2020. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/02770903.2020.1781165?needAccess=true> (дата обращения — 15.10.2020).
 26. Lommatzsch M., Stoll P., Virchow J.C. COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab. *Allergy*. 2020. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14456> (дата обращения — 15.10.2020).
 27. Gardenhire D.S., Burnett D., Strickland S. et al. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists. *American Association for Respiratory Care*. 2017; 16(7): 605–15.
 28. Usmani O.S., Lavorini F., Marshall J. et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir. Res*. 2018; 19(1): 10. DOI: 10.1186/s12931-017-0710-y
 29. Esposito-Festen J.E., Ates B., Van Vliet F.J.M. et al. Effect of a face-mask leak on aerosol delivery from a pMDI-spacer system. *J. Aerosol Med*. 2004; 17(1): 1–6. DOI: 10.1089/089426804322994406
 30. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей. Методическое пособие для врачей. М.; 2008. 43 с. [Avdeev S.N. Nebuliser therapy with Pulmicort® Suspension: its role in respiratory condition management. guide for healthcare providers. M.; 2008. 43 p. (in Russian)]
 31. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Зайцева О.В. и др. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ИГКС в терапии бронхиальной астмы и крупа. (Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(3): 124–32. [Genne N.A., Kolosova N.G., Zaytseva O.V. et al. Diagnostic and treatment of bronchial asthma in children of preschool age. place of nebulized inhaled glucocorticosteroids in treatment of bronchial asthma and croup (Consensus on the results of the council of experts of the Pediatric Respiratory Society). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63(3): 124–32. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-124-132
 32. Mei-Zahav M., Amirav I. Aerosol treatments for childhood asthma in the era of COVID-19. *Pediatr. Pulmonol*. 2020; 55(8): 1871–2. DOI: 10.1002/ppul.24849
 33. Tang J.W., Li Y., Eames I. et al. Factors involved in the aerosol transmission of infection and control of ventilation in healthcare premises. *J. Hosp. Infect*. 2006; 64(2): 100–14. DOI: 10.1016/j.jhin.2006.05.022
 34. Cates C.J., Welsh E.J., Rowe B.H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013; 2013(9): CD000052. DOI: 10.1002/14651858.CD000052.pub3
 35. Murphy K.R., Hong J.G., Wandalsen G. et al. Nebulized inhaled corticosteroids in asthma treatment in children 5 years or younger: a systematic review and global expert analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2020; 8(6): 1815–27. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.01.042
 36. Edsbäcker S., Wollmerb P., Selroos O. Do airway clearance mechanisms influence the local and systemic effects of inhaled corticosteroids? *Pulm. Pharmacol. Ther*. 2008; 21(2): 247–58. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.08.005
 37. Kim S., Jin H.J., Kim S.R. Management of severe asthma during the COVID-19 pandemic in Korea. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2020; 12(5): 897–901. DOI: 10.4168/air.2020.12.5.897
 38. Kemp J.P., Skoner D.P., Szeffler S.J. et al. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 1999; 83(3): 231–9. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62646-4
 39. Camargo C.A. Jr, Ramachandran S., Ryskina K.L. et al. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2007; 64(10): 1054–61. DOI: 10.2146/ajhp060256
 40. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003; 361(9363): 1071–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7
 41. Yanagida N., Tomikawa M., Ebisawa M. et al. Budesonide inhalation suspension versus methylprednisolone for treatment of moderate bronchial asthma attacks. *World Allergy Organ. J*. 2015; 8(1): 14. DOI: 10.1186/s40413-015-0065-0
 42. Ekbohm E., Quint J., Schöler L. et al. Asthma and treatment with inhaled corticosteroids: associations with hospitalisations with pneumonia. *BMC Pulm. Med*. 2019; 19(1): 254. DOI: 10.1186/s12890-019-1025-1
 43. Janson C., Stratelis G., Miller-Larsson A. et al. Scientific rationale for the possible inhaled corticosteroid intraclass difference in the risk of pneumonia in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2017; 12: 3055–64. DOI: 10.2147/COPD.S143656
 44. Ek A., Larsson K., Siljerud S. et al. Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release in human lung epithelial cells and alveolar macrophages. *Allergy*. 1999; 54(7): 691–9. DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00087.x
 45. Фурман Е.Г., Корюкина И.П., Пономарева М.С. Оценка вентиляционной функции легких у детей дошкольного возраста. Пермь; 2008. 60 с. [Furman E.G., Koryukina I.P., Ponomareva M.S. Assessment of pulmonary function in pre-school children. Perm; 2008. 60 p. (in Russian)]
 46. Фурман Е.Г., Корюкина И.П., Хузина Е.А. Мониторирование бронхиальной астмы у детей. Пермь; 2010. 76 с. [Furman E.G., Koryukina I.P., Khuzina E.A. Bronchial asthma monitoring in children. Perm; 2010. 76 p. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 19.09.2020

Принята к публикации / Accepted: 06.10.2020

PUL_RU-8749.

Дата одобрения: 23.10.2020.

Дата истечения: 22.10.2022.

Пульмикорт®



Суспензия¹

(БУДЕСОНИД)



- **эффективно контролирует** симптомы бронхиальной астмы (БА)²
- **значительно снижает** риск повторных обострений БА³
- **домашняя скорая помощь** при остром стенозирующем ларингите⁴⁻⁶

МЫ ДЫШИМ – ЗНАЧИТ ЖИВЕМ!

ПУЛЬМИКОРТ® (будесонид), КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П N013826/01. Торговое название: Пульмикорт®, Международное непатентованное название: будесонид. Лекарственная форма: суспензия для ингаляций дозированной. Показания к применению: бронхиальная астма, требующая поддерживающей терапии глюкокортикостероидами; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп). Противопоказания: повышенная чувствительность к будесониду; детский возраст до 6 месяцев. С осторожностью (требуется более тщательное наблюдение за больными): туберкулез легких (активная и неактивная форма), грибковые, вирусные, бактериальные инфекции органов дыхания, цирроз печени, беременность, период грудного вскармливания. Способ применения и дозы*. Доза препарата подбирается индивидуально. В том случае, если рекомендуемая доза не превышает 1 мг/сутки, всю дозу препарата можно принять за один раз (единовременно). В случае приема более высокой дозы рекомендуется её разделить на два приема. Рекомендуемая начальная доза: дети от 6 месяцев и старше: 0,25 – 0,5 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 1 мг/сутки. Взрослые/пожилые пациенты: 1–2 мг в сутки. Доза при поддерживающем лечении: Дети от 6 месяцев и старше: 0,25 – 2 мг в сутки. Взрослые: 0,5 – 4 мг в сутки. В случае тяжелых обострений доза может быть увеличена. Для всех пациентов желательно определить минимальную эффективную поддерживающую дозу. В случае необходимости достижения дополнительного терапевтического эффекта можно рекомендовать увеличение суточной дозы (до 1 мг/сутки) Пульмикорта вместо комбинации препарата с пероральными глюкокортикостероидами, благодаря более низкому риску развития системных эффектов. Пациенты, получающие пероральные глюкокортикостероиды. Отмену пероральных глюкокортикостероидов необходимо начинать на фоне стабильного состояния здоровья пациента. В течение 10 дней необходимо принимать высокую дозу Пульмикорта на фоне приема пероральных глюкокортикостероидов в привычной дозе. В дальнейшем в течение месяца следует постепенно снижать дозу пероральных глюкокортикостероидов (например, по 2,5 мг преднизолона или его аналога) до минимальной эффективной дозы. Во многих случаях удаётся полностью отказаться от приема пероральных глюкокортикостероидов. Стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп): Дети от 6 месяцев и старше: 2 мг в сутки. Дозу препарата можно принять за один раз (единовременно) или разделить ее на два приема по 1 мг с интервалом в 30 мин. Побочное действие. Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом: Часто (> 1/100, < 1/10); Нечасто (> 1/1000, < 1/100); Редко (> 1/10000, < 1/1000); Очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения. До 10 % пациентов, принимающих препарат, могут испытывать следующие побочные эффекты: часто – кандидоз ротоглотки, умеренное раздражение слизистой оболочки горла, кашель, охриплость голоса, сухость во рту; редко – ангионевротический отек, появление синяков на коже, бронхоспазм, нервозность, возбудимость, депрессия, нарушения поведения, реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, включая сыпь, контактный дерматит, крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм и анафилактическую реакцию, тошнота; очень редко – уменьшение минеральной плотности костной ткани (системное действие), катаракта, глаукома (системное действие). Принимая во внимание риск развития кандидоза ротоглотки, пациент должен тщательно полоскать рот водой после каждой ингаляции препарата. В редких случаях могут возникать симптомы, вызванные системным действием глюкокортикостероидов, включая гипосекрецию надпочечников и замедление роста у детей. Выраженность этих симптомов, вероятно, зависит от дозы препарата, продолжительности терапии, сопутствующей или предыдущей терапии глюкокортикостероидами, а также индивидуальной чувствительности. Отмечались случаи раздражения кожи лица при использовании небулайзера с маской. Для предупреждения раздражения после использования маски лицо следует вымыть водой.

* – Всю информацию по способу применения и дозам смотрите в полном варианте инструкции. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пульмикорт 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл (суспензия для ингаляций дозированной) с учетом изменений №1,2,3,4. Регистрационное удостоверение П N013826/01 от 14.09.2007, дата переоформления 24.01.2020.
2. Kemp JP, Skoner DP, Szeffer SJ, et al. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83(3):231–9.
3. Camargo CA Jr, et al. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007;64:1054–106.
4. Edsbacker S et al. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 247–258.
5. Alangary AA *Ann Thrac Med.* 2010 Jul; 5(3):133–9.
6. Volovitz et al. *Respiratory Medicine* (2007) 101, 685–695.

ООО «АстраЗенка Фармасьюткалз».

Адрес: 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1. Тел.: +7 (495) 799-56-99 www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
PUL_RU-8608. Дата одобрения: 08.10.2020. Дата истечения: 07.10.2022.

AstraZeneca