

А.В. Камаев, И.В. Макарова, О.В. Трусова

КРИТЕРИИ ОТБОРА ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ОМАЛИЗУМАБОМ КАК ГЛАВНЫЙ ФАКТОР ДОЛГОСРОЧНОГО ПОДДЕРЖАНИЯ КОНТРОЛЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ



Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний детского возраста. В настоящее время для рационального выбора объема базисной терапии пациентов группируют как по тяжести течения БА, так и по контролю над симптомами заболевания. В группе детей с тяжелой БА (тБА) у части пациентов не удается добиться контролируемого течения заболевания, несмотря на применение стандартной противовоспалительной терапии. Для достижения контроля заболевания в этой трудной подгруппе пациентов предлагается использовать моноклональные антитела, в т.ч. единственный доступный в реальной клинической практике в России омализумаб. В статье обсуждаются различные варианты оптимизации терапии детей с неконтролируемой БА, в частности, приведен и обоснован алгоритм рационального отбора пациентов с тБА на лечение омализумабом. Положения алгоритма подкреплены клиническими примерами.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, дети, омализумаб, критерии отбора.

Цит.: А.В. Камаев, И.В. Макарова, О.В. Трусова. Критерии отбора педиатрических пациентов для базисной терапии омализумабом как главный фактор долгосрочного поддержания контроля тяжелой бронхиальной астмы. *Педиатрия.* 2018; 97 (2): 61–67.

A. V. Kamaev, I. V. Makarova, O. V. Trusova

CRITERIA FOR PEDIATRIC PATIENTS SELECTION FOR OMALIZUMAB BASIC THERAPY AS THE MAIN FACTOR IN THE LONG-TERM CONTROL OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Bronchial asthma (BA) is one of the most common chronic diseases of childhood. Now for rational choice of basic therapy, patients are grouped according to BA severity and disease symptoms control. In a group of children with severe BA (sBA), some patients can not achieve a controlled disease course, despite the standard anti-inflammatory therapy. To achieve control of the disease in this difficult subgroup of patients, it is proposed to use monoclonal antibodies, incl. the only one available in real clinical practice in Russia omalizumab. The article discusses various options for optimizing the therapy for children with uncontrolled BA, in particular, the rational selection algorithm for patients with BA for omalizumab treatment. Algorithm statements are backed by clinical examples.

Keywords: severe bronchial asthma, children, omalizumab, selection criteria.

Контактная информация:

Камаев Андрей Вячеславович – к.м.н., доц. каф. общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ
Адрес: Россия 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
Тел.: (812) 417-40-02, E-mail: andykkam@mail.ru
Статья поступила 6.02.18,
принята к печати 19.03.18.

Contact Information:

Kamaev Andrey Vyacheslavovich – Ph.D., assistant prof. of of General Practice (Family Medicine) of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
Address: Russia 197022, Russia, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6-8
Tel.: (812) 417-40-02, E-mail: andykkam@mail.ru
Received on Feb. 6, 2018,
submitted for publication on Mar. 19, 2018.

Quote: A.V. Kamaev, I.V. Makarova, O.V. Trusova. Criteria for pediatric patients selection for omalizumab basic therapy as the main factor in the long-term control of severe bronchial asthma. PEDIATRIA. 2018; 97 (2): 61–67.

Распространенность бронхиальной астмы (БА) у детей выводит ее на первое место среди хронических заболеваний не только дыхательной системы, но и, по некоторым данным, заболеваемости детей хроническими болезнями в целом [1–3]. Исходя из патогенеза БА как полигенного мультифакториального заболевания и наличия существующих групп препаратов, лечение от БА на сегодняшний день невозможно. В то же время именно в педиатрической практике можно ожидать стабилизации состояния пациентов с БА на фоне значительных и не до конца понятных изменений, связанных с иммунными и эндокринологическими процессами пубертата. И, наоборот, для части пациентов именно подростковый возраст становится периодом дебюта заболевания, как правило, требующего большего объема терапии, чем у сверстников, у которых БА дебютировала в дошкольном возрасте [2].

Известно, что длительный предшествовавший период контроля связан с меньшим риском обострений БА в будущем, а для постприступного периода характерен максимальный риск рецидива обострений. Перенесенное обострение повышает риск рецидива на последующие 12 месяцев [1]. Частично контролируемое, а особенно неконтролируемое течение БА описано как один из ключевых факторов риска летальных исходов, редких, но не исчезающих, в т.ч. из современной педиатрической практики как России, так и европейских стран [4, 5].

Понятие контроля БА предложено в конце 1990-х годов профессором Бейтманом [6], изначально как более динамичная альтернатива редко пересматриваемой характеристике тяжести заболевания. В настоящее время предлагается оценивать как тяжесть заболевания, так и его контроль в динамике [1, 2]. Тяжесть БА на основании симптомов оценивают до начала терапии, а для оценки тяжести БА на фоне базисной противовоспалительной терапии необходимо достичь контролируемого течения БА, а затем определить минимальный объем фармакологической поддержки, на котором сохранение этого контроля возможно [1, 2]. По данным как европейских, так и российских исследований, в реальной клинической практике достижение контроля БА представляет значительную проблему: доля контролируемых пациентов не превышает 15–20%, а доля пациентов с неконтролируемым течением БА в некоторых выборках (подростки и др.) может превышать 40–50% [7–9]. В то же время в условиях клинических исследований показана возможность длительного контролируемого течения БА более чем у 80–90% пациентов всех возрастных групп и всех степеней тяжести БА, в т.ч. и тяжелой БА

[9]. Ключевыми факторами достижения контроля БА являются адекватность назначений (т.е. своевременное увеличение объема противовоспалительной терапии), контроль выполнения назначений со стороны пациентов и их семей (повышение комплайенса), а с другой стороны – снижение риска нежелательных явлений (НЯ), связанных с терапией [1, 2].

Течение БА может быть неконтролируемым у трех групп пациентов: не получающих лечение (в силу отсутствия диагноза БА, либо недоступности выписанных лекарств, либо у некомплаентных пациентов); при воздействии дополнительных факторов (коморбидность, продолжающийся контакт с аллергеном); при отсутствии ответа на проводимую адекватную терапию (терапевтически резистентная БА) [1].

Моноклональные антитела (MAb) – наиболее молодой и активно расширяющийся класс противовоспалительных препаратов. Разрабатываются на разных этапах клинических исследований более десятка молекул; по результатам завершенных клинических исследований – несколько десятков уже отсеяны. В то же время препарат, открывший эту эру в клинической практике, – омализумаб – активно используется, расширяются показания к его применению, он позволяет достигать контроля у пациентов, у которых БА ранее длительно оставалась нестабильной [11].

Число пациентов, получающих MAb в реальной клинической практике, остается невысоким и не отвечает потребности, в частности, распространенности неконтролируемой БА по данным эпидемиологических исследований [3, 11]. В то же время в условиях существенных бюджетных ограничений перед практикующим специалистом встает вопрос об обоснованном отборе пациентов с наибольшей вероятностью полного и долгосрочного ответа на проводимую высокотехнологичную, инновационную терапию.

Согласно инструкции, омализумаб может быть назначен пациентам 6 лет и старше со среднетяжелой или тяжелой атопической БА, не достигающим контроля на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). Как выделение подгруппы тяжелой БА, так и дальнейшая стратификация внутри этой подгруппы для очерчивания круга детей, нуждающихся в MAb, могут представлять трудности для практического врача. Обсуждение алгоритма отбора и критериев выделения этой подгруппы и является целью настоящей публикации.

Мы предлагаем рассматривать используемую дозу иГКС как ключевой критерий отбора пациентов: применение высоких доз (табл. 1) может выступать одним из показаний к назначению омализумаба. Отметим, что этот критерий

Высокие дозы иГКС у детей разного возраста

Препараты	Высокие дозы, мкг/сут	
	6–11 лет	12–18 лет
Беклометазон ДАИ* неэкстремалкодисперсный	>400	>1000
Беклометазон экстремалкодисперсный		>400
Будесонид (ex-valve)	>400	>800
Будесонид (ex-actuator)	>320	>640
Флутиказона пропионат ДПИ**	>400	>500
Флутиказона пропионат ДАИ	>500	>500
Флутиказона фуроат		184
Мометазона ДПИ		>440
Циклесонид ДАИ	>160	>320

*ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; **ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

представляется стартовым для отбора пациентов из диспансерной группы специалиста, работающего в амбулаторном звене – именно доза иГКС определяет, есть ли основания для дальнейшего изучения перспективы назначения МАв. В Федеральном руководстве отмечено, что доза рассчитывается безотносительно к добавлению длительно действующего β_2 -агониста или тиотропия или антилейкотриенового препарата, однако потребность дополнительных контролируемых препаратов может рассматриваться как один из компонентов тяжести течения БА. Также отметим, что существуют разночтения у производителей по указанию дозы иГКС: большая часть препаратов маркирована отгруженной дозой (ex-valve/emitted dose), в то время как с 2006 г. Европейское медицинское агентство рекомендует использовать маркировку доставленной дозой (ex-actuator/delivered dose) – она меньше отгруженной на количество препарата, осевшее на внутренних частях ингалятора [13]. Поэтому, например, для будесонида, выпущенного в форме ДАИ и ДПИ со старой маркировкой, границей высоких доз будет 400/800 (для пациентов до/старше 12 лет) мкг/сут, а для ингаляторов, маркированных по новым нормативным документам, – 320/640 мкг/сут, что абсолютно идентично [13].

Потеря контроля или его отсутствие могут быть оценены с помощью валидизированных вопросников (АСТ или АСQ), применение которых неоднократно детально обсуждалось в других источниках [14, 15]. Преимуществом

вопросников являются отсутствие затрат труда и времени со стороны врача, количественный результат в баллах и возможность повторной оценки в динамике (например, при смене терапии). Однако в настоящее время опубликованы и данные, указывающие на значимое влияние эмоций или темперамента пациента на результаты обоих тестов [16]; кроме того, их использование может быть ограничено авторским правом. Для первичного отбора пациентов более оправдано использование четырех простых вопросов в беседе с родителями/пациентом, которые дают достаточное представление о степени контроля БА и рекомендованы как отечественным, так и международным руководствами [1, 2] (табл. 2). В оценке тяжести течения БА для выявления минимальной поддерживающей дозы иГКС принципиальна именно потеря хорошо контролируемого течения заболевания, поэтому появление даже одного положительного ответа на эти вопросы у пациента с высокими дозами иГКС позволяет расценивать ребенка как кандидата на терапию омализумабом. В дальнейшем для воспроизводимой и сопоставимой между центрами оценки динамики контроля БА на фоне лечения МАв рационально использовать балльные вопросники. По нашим собственным данным, среди детских врачей аллергологов-иммунологов и пульмонологов амбулаторной сети Санкт-Петербурга даже у наименее стабильных пациентов с зарегистрированной по причине БА инвалидностью регулярно используют балльные тесты только 16,7% врачей (14 из 84).

Таблица 2

Критерии оценки контроля БА у детей 6 лет и старше [1, 2]

Препараты	Полный контроль	Частичный контроль	Отсутствие контроля
Дневные симптомы астмы чаще, чем 2 раза в неделю	Нет	1–2 пункта «Да»	3–4 пункта «Да»
Ночные пробуждения из-за астмы	Ни одного		
Потребность в бронходилататорах из-за симптомов астмы чаще, чем 2 раза в неделю	Нет	1–2 пункта «Да»	3–4 пункта «Да»
Ограничения активности из-за астмы	Нет		

Контроль БА предполагает не только оценку текущих симптомов, но и снижение рисков в будущем. Эти риски включают обострения БА, фиксированную обструкцию дыхательных путей и побочные явления проводимой терапии. Основным фактором риска будущих обострений является обострение БА, перенесенное в течение последнего года. Ключевыми критериями обострения служат экстренная госпитализация по причине БА либо вызов «неотложной помощи» по поводу приступа БА, потребность в использовании системных ГКС (сГКС) для купирования симптомов БА или необходимость госпитализации в ОРИТ и проведения ИВЛ. При условии адекватного (по тяжести) диагноза БА и комплаентности пациентов и их родителей большинство этих исходов представляются крайне редкими. Уже 15 лет назад в одном из многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга мы фиксировали почти полное отсутствие случаев астматического статуса [17]; эта тенденция сохраняется и сегодня, согласно отчету главного детского аллерголога-иммунолога Комитета здравоохранения СПб.

Одним из важных различий ведения обострений БА в российской и европейской/американской медицинской практике является отношение к сГКС. Национальное руководство, обзоры и оригинальные исследования неоднократно демонстрировали сопоставимую, если не превосходящую, эффективность высокодозного применения суспензии будесонида через небулайзер в приступе в сравнении с сГКС [1, 18, 19]. Широкое распространение небулайзеров в семьях пациентов с БА, доступность и привычность ингаляций суспензии будесонида в приступе приводят к почти полному вытеснению сГКС, в т.ч. в условиях экстренных госпитализаций и при тяжелых обострениях БА [20]. Международные руководства рекомендуют сГКС, в т.ч. учитывая фармакоэкономическую составляющую; позиция российских источников с приоритетом на скорость достижения результата и снижение риска НЯ терапии представляется более предпочтительной. Таким образом, в силу сложившейся практики ведения обострений БА в алгоритм первичного отбора для использования Маb предлагается включать пациентов с повторными курсами не только сГКС, но и небулизированного будесонида в течение последнего года.

Отметим, что характерные для системных ГКС НЯ (изменение скорости роста, снижение плотности костной ткани, вторичный гипокортицизм) обсуждаются также и для иГКС; при этом четко установлены прямая зависимость этого эффекта от дозы и сроков использования иГКС и отсутствие связи риска НЯ и конкретных молекул иГКС (класс-эффект) [21]. Вот почему при тяжелом, терапевтически резистентном течении БА, особенно в педиатрической практике, так важны стратегии достижения контроля БА без эскалации доз иГКС. Одним из наиболее эффективных подходов в этом случае является

назначение по показаниям МАb, в частности, единственного доступного в условиях реальной клинической практики РФ препарата – омализумаба.

Одним из условий назначения омализумаба, согласно инструкции по применению препарата, является атопический механизм патогенеза БА. Классическими фенотипическими маркерами атопии считаются проявления атопического марша – развитие на протяжении нескольких лет вначале атопического дерматита (АтД), затем аллергического ринита (АР) и, наконец, БА. В то же время в крупных когортных исследованиях описаны и альтернативные варианты последовательности возрастной смены заболеваний, относящихся к атопическому кругу: отсутствие АтД или более позднее присоединение АР к БА [22]. В иммунологическом смысле атопия – способность к избыточному синтезу аллергенспецифичных IgE, обнаружение которых возможно как *in vivo* (методом кожных аллергопроб), так и *in vitro* (различными методами иммуноферментного анализа); по разным данным, атопическая БА характерна для 90–98% педиатрических пациентов с этим заболеванием [2]. Молекулярные механизмы эффективности омализумаба активно исследуются; инактивация низкоаффинных рецепторов Fcε 2-го типа на эффекторных и регуляторных клетках иммунной системы позволяет ожидать клинического ответа в т.ч. и у пациентов со смешанным патогенезом БА [23]. В то же время именно яркие «атопики» (пациенты, у которых основным триггером обострений БА является контакт с причинным аллергеном) нередко с внепульмональными проявлениями атопической болезни (АР, АтД) представляются наиболее вероятными кандидатами на полный, быстрый и стойкий ответ на лечение омализумабом (достижение контроля БА, снижение риска обострений, уменьшение симптомов и потребности в бета-адреномиметиках) [24]. Отметим, что при первом назначении омализумаба необходимо знать уровень общего IgE, для корректного подбора дозы он составляет от 30 до 1500 МЕ/мл.

Таким образом, отбор пациентов с БА на лечение омализумабом представляет собой комплексную задачу для практикующего врача; окончательное решение зависит от очень многих факторов (фенотип пациента, роль IgE-реакций в индивидуальном патогенезе БА, комплаентность, финансирование, мобильность семьи). На выбор тактики ведения также может влиять и степень информированности практикующего врача о доступности инновационных, более безопасных методов терапии трудно контролируемой БА у детей и показаниях к назначению таких схем лечения. С точки зрения организации здравоохранения, необходимо обоснованное назначение дорогостоящих препаратов пациентам с учетом предшествующих усилий по достижению контроля БА стандартными алгоритмами.

Проиллюстрируем эти положения крат-

ким изложением клинических случаев пациентов, направленных в городской аллергокабинет СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44» и постоянно наблюдающихся врачами-аллергологами для решения вопроса о целесообразности терапии омализумабом по показанию «неконтролируемое течение тБА».

Пациент К., направлен на консультацию в возрасте 6 лет 4 мес. Диагноз БА установлен 3 года назад. Базисная терапия: формотерол/будесонид в дозе 18/640 мкг/сут; в течение последнего года 5 курсов будесонида суспензии через небулайзер от 14 до 21 дня в дозе 1000–1500 мкг/сут в связи с одышкой, серийным кашлем. При осмотре предъявляет жалобы на постоянный кашель, заметное ограничение физической нагрузки, ограничение носового дыхания. Наследственный (мать, бабушка по материнской линии страдают БА) и личный (АтД до 2 лет) анамнез по атопии отягощены. Суточная лабильность бронхов, по данным пикфлоуметрии, повышена до 24%, но объемные и скоростные показатели спирометрии в пределах возрастной нормы, после ингаляции салбутамола прирост ОФВ₁ менее 10% (норма). Пациент переведен на терапию салметеролом/флутиказоном ДАИ 100/500 мкг/сут, установлен диагноз АР, в терапию добавлен мометазон интраназально на 3 месяца. Осмотр через 6 месяцев – жалоб нет, небулайзер не использовали, хорошо переносит физическую нагрузку, в т.ч. занятия в футбольной секции.

Контроль БА достигнут за счет смены ингаляционного устройства и терапии коморбидного АР; доза иГКС не увеличена. Назначения биологической терапии не потребовалось.

Пациентка А., направлена на консультацию в возрасте 16 лет 8 месяцев в ноябре 2016 г. С начала учебного года потребность в салбутамоле выросла до 1–2 упаковок/месяц. Диагноз БА впервые установлен в возрасте 5 лет; с 14 лет обращения к пульмонологу не чаще 2 раз за год. Выраженная стероидофобная позиция семьи и самой пациентки; рекомендации наблюдающего врача по базисной терапии иГКС не выполняет, получает монтелукаст 5 мг (доза не соответствует возрасту). Выраженные обратимые обструктивные нарушения функции внешнего дыхания: после бронхолитика увеличение ОФВ₁ на 22%, более 400 мл. Заметное усиление симптомов БА на фоне физических и эмоциональных нагрузок, а также ОРВИ. Пациентка переведена на терапию вилантерол/флутиказона фуруат в суточной дозе 22/184 мкг с отличным клиническим эффектом уже на 1-й неделе терапии. Осмотр через 4 месяца: течение БА контролируемое, базисная терапия уменьшена до флутиказона пропионата 250 мкг/сут; с началом учебного года 2017/18 переведена на терапию флутиказона пропионатом 100 мкг/сут+монтелукаст 10 мг/сут, контролируемое течение БА сохраняется.

Контроль БА достигнут за счет назначения базисной терапии, соответствующей возрасту и тяжести симптомов; исходно пациентка расценена как не получающая противовоспалительного лечения. Назначения биологической терапии не потребовалось.

Пациент М., направлен на консультацию в возрасте 12 лет 3 мес (март 2016 г.). Базисная терапия: салметерол/флутиказона пропионат 100/1000 мкг/сут, регулярно усиливается ингаляциями суспензии будесонида через небулайзер в дозах 500–1000 мкг/сут. Родители ребенка обеспокоены патологической весовой прибавкой (+8 кг за последние 4 месяца), которую связывают с резким снижением толерантности к физической нагрузке и, возможно, НЯ длительной терапии высокими дозами иГКС. Постоянно жалуется на одышку, ощущение стеснения в грудной клетке. Проживает в доме старого фонда, самочувствие ухудшается в подъезде и в школе – имеется сенсibilизация к аллергенам кошки. Учитывая отсутствие контроля на фоне высоких доз иГКС и значительные будущие риски для контроля БА (НЯ терапии, неустраняемая экспозиция к причинному аллергену), назначен омализумаб. Базисная терапия изменена на формотерол/будесонид 18/640 мкг/сут+дополнительно из того же ингалятора до 4 ингаляций в сутки при появлении симптомов БА. Для лечения АР назначен мометазон 200 мкг/сут интраназально курсом 3 месяца. Положительная динамика на 2-м месяце терапии; без обострений с начала использования омализумаба (более 1 года), экстренная потребность в бронхолитиках не чаще 1–2 раз/мес (посещение гостей). Вес не увеличился, в росте прибавил 5 см (на момент осмотра в декабре 2017 г. нет избыточной массы тела).

Пациент с неконтролируемым течением БА исходно и высокими рисками (обострения, НЯ препаратов) в будущем; омализумаб позволил достичь частично контролируемой БА и снизить будущие риски.

Резюмируя представленные выше клинические случаи и актуальные литературные данные, выделим следующие факторы риска будущих обострений БА, ранжируя их по степени значимости в собственной клинической практике (с изменениями из 1, 2):

- отсутствие базисной терапии (не назначена, не выкуплена, а также низкий комплаенс использования иГКС) либо неправильная техника ингаляции препарата;
- обострение БА в предшествующие 12 месяцев, потребовавшее госпитализации или оказания «неотложной помощи» амбулаторно (врачами «скорой медицинской помощи», а также наблюдающим аллергологом-иммунологом/пульмонологом, в т.ч. в виде экстренной ингаляции через небулайзер) или лечения в дневном стационаре;
- коморбидные заболевания: АР, ожирение, хронические неаллергические ЛОР-заболевания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- вдыхание табачного дыма (как активное, так и пассивное курение).

В случае врача аллерголога/пульмонолога к этим критериям также добавляется оценка функциональных показателей (данные классической спирометрии и дополнительных методик, таких как бодиплетизмография, импульсная осцилло-

Критерии направления пациентов с БА на консультацию для отбора на лечение омализумабом

Препараты	Высокие дозы, мкг/сут	
	6–11 лет	12–18 лет
Беклометазон ДАИ неэкстремелкодисперсный	>400	>1000
Беклометазон экстремелкодисперсный		>400
Будесонид (ex-valve)	>400	>800
Будесонид (ex-actuator)	>320	>640
Флутиказона пропионат ДПИ	>400	>500
Флутиказона пропионат ДАИ	>500	>500
Флутиказона фураат		184
Мометазона ДПИ		>440
Циклесонид ДАИ	>160	>320

2. Недостаточный контроль БА (один любой критерий):

- Дневные симптомы астмы чаще, чем 2 раза в неделю
- Ночные пробуждения из-за астмы
- Потребность в бронходилататорах из-за симптомов астмы чаще, чем 2 раза в неделю
- Ограничения активности из-за астмы

Или результаты вопросников АСТ <20 баллов или АСQ-5 >1,5 баллов

3. Как минимум однократная в течение календарного года потребность в дополнительной терапии ГКС, в т.ч. в виде ингаляций через небулайзер (независимо от потребности в госпитализации), вызванная обострением астмы

4. Уровень общего IgE 30–1500 МЕ/мл

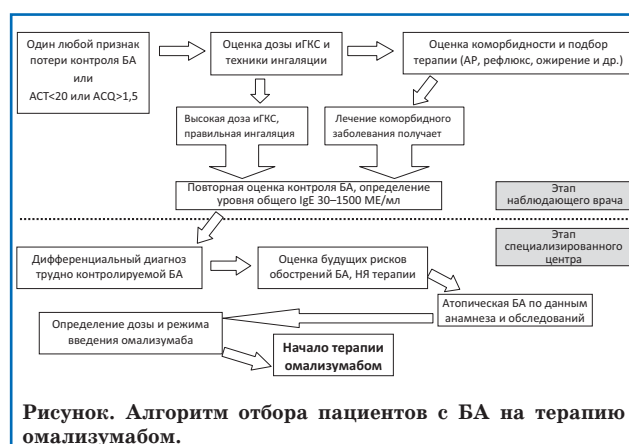
5. Атопическая БА (анамнестически, а также по результатам кожных аллергопроб или определения уровня специфических IgE в сыворотке к ингаляционным аллергенам)

метрия, бронхофонография и др.) и при наличии результатов концентрации оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO). Отметим, что инструментальные исследования требуют специализированной оценки и нередко окончательная трактовка полученных результатов возможна только с учетом анамнестических данных.

Исходя из изложенного выше, авторы предлагают следующие критерии направления пациентов с БА на консультации в специализированные центры для решения вопроса о начале терапии омализумабом, опробованные нами в реальной клинической практике детской амбулаторной аллергологической службы Санкт-Петербурга и представленные в табл. 3.

Графически алгоритм отбора пациентов 6 лет и старше с неконтролируемой БА для направления на консультацию по поводу назначения омализумаба врачами амбулаторного звена (аллергологами-иммунологами, пульмонологами, педиатрами) представлен на рисунке.

Отметим, что предложенный алгоритм не дублирует показания к назначению омализумаба, изложенные в инструкции по применению, они более строгие. Для любого ребенка с трудно контролируемой БА дополнительная консультация, «внешняя» оценка мероприятий по снижению риска контактов с причинными аллергенами, обсуждение ингаляционной техники и вопросов приверженности к назначениям



несомненно окажут благоприятное воздействие на течение БА и вероятность достижения ее контроля. С другой стороны, представление врачам амбулаторного этапа четких показаний для направления детей старше 6 лет на консультацию на этап специализированной медицинской помощи позволит увеличить фокусированный поток пациентов и более широко использовать в реальной педиатрической практике омализумаб – эффективный и безопасный препарат для достижения и удержания ремиссии при трудно контролируемой, в т.ч. терапевтически резистентной, БА у детей.

Финансирование и конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017 update). 2017; www.ginaasthma.org. (дата обращения 28.12.2017)
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика». М., 2017: 160 с.
3. *Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю. ., Подольная М.А.* Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 4: 59–69.
4. *Levy ML.* National Review of Asthma Deaths (NRAD). Br. J. Gen. Pract. 2014; 64 (628): 564. doi: 10.3399/bjgp14X682237.
5. *Коростовцев Д.С., Макарова И.В.* Смертность при бронхиальной астме у детей. Материалы по Санкт-Петербургу за 24 года. Клиническая характеристика умерших больных. Аллергология. 1999; 1: 12–20.
6. *Bateman ED.* Measuring asthma control. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2001; 1 (3): 211–216.
7. *Паршуткина О.Ю.* Оценка индивидуальной эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы у детей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2006.
8. *Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST.* World wide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 114 (1): 40–47.
9. *Камаев А.В., Макарова И.В., Пащенко Н.А., Трусова О.В., Коростовцев Д.С.* Контроль над тяжелым течением бронхиальной астмы у детей: изменения за последние 5 лет. Педиатр. 2010; 1: 49–53.
10. *Sheehan WJ, Phipatanakul W.* Difficult to Control Asthma: Epidemiology and its Link with Environmental Factors. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2015; 15 (5): 397–401. doi: 10.1097/ACI.0000000000000195
11. *Bradley E, Chipps, Bob Lanier, Henry Milgrom, Antoine Deschambre, Gunilla Hedlin, Stanley J. Szeffler, Meyer Kattan, Farid Kianifard, Benjamin Ortiz, Tmira Haselkorn, Ahmar Iqbal, Karin Rosén, Benjamin Trzaskoma, William W. Busse.* Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 139: 1431–1444.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество. М., 2016: 64 с.
13. Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products. Doc Ref.: EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf
14. *Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marksy P, Murray JJ, Pendergraft TB.* Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 113 (1): 59–65.
15. *Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, Rosenzweig JC, Manjunath R.* Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 119: 817–825.
16. *Merghani TH, Alawad AO.* Indicators of Asthma Control in Asthmatic Patients: Are they related to Depression? Open Access. Maced. J. Med. Sci. 2017; 5 (5): 673–676. doi: 10.3889/oamjms.2017.091. eCollection 2017 Aug 15.
17. *Коростовцев Д.С., Камаев А.В.* Динамическое наблюдение детей-инвалидов по бронхиальной астме. Вопросы современной педиатрии. 2003; 2 (5): 12–16.
18. *Ашерова И.К., Мизерницкий Ю.Л.* Небулайзерная терапия суспензий Пульмикорта при обострении бронхиальной астмы у детей. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2004; 2: 54–57.
19. *Блохин Б.М.* Актуальные вопросы терапии бронхиальной астмы у детей. Трудный пациент. 2010; 8 (9): 13–19.
20. *Ляпунова Е.В., Попова И.В., Токарев А.Н., Жуков В.Н.* Сравнительная эффективность применения суспензии будесонида через небулайзер и системной глюкокортикостероидной терапии при тяжелом обострении бронхиальной астмы у детей. Вятский медицинский вестник. 2011; 2: 15–21.
21. *Hossny E, Rosario N, Lee BW, Singh M, El-Ghoneimy D, Soh JY, Le Souef P.* The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. World Allergy Organ. J. 2016; 9: 26.
22. *Belgrave DCM, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, Henderson AJ, Custovic A.* Developmental Profiles of Eczema, Wheeze, and Rhinitis: Two Population-Based Birth Cohort Studies. PLoS Med. 2014; 11 (10): e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748
23. *Lommatzsch M, Korn S, Buhl R, Virchow JC.* Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? Thorax. 2014; 69 (1): 94–96.
24. *Amelia Licari, Riccardo Castagnoli, Chiara Denicò, Linda Rossini, Manuela Seminara, Lucia Sacchi, Giorgia Testa, Mara De Amici, Gian Luigi Marseglia.* Omalizumab in Childhood Asthma Italian Study Group. Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma. The Italian Real-Life Experience Current Respiratory Medicine Reviews. 2017; 13: 36–42.

РЕФЕРАТЫ

АНАЛИЗ СООТНОШЕНИЯ ЗАТРАТ И ПОЛЕЗНОСТИ 5 СТРАТЕГИЙ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТИТОВ У ДЕТЕЙ

Задача исследования: оценить, снижает ли антимикробная терапия у маленьких детей с острым средним отитом время до устранения симптомов, общую тяжесть симптомов и продолжительность отоскопических признаков инфекции. Авторы использовали модель соотношения затрат – полезности для оценки целесообразности немедленного противомикробного лечения, а также определения самого экономичного антимикробного агента. Сравнивали повседневные затраты с учетом качества жизни с 5 режимами лечения у детей в возрасте до 2 лет с острым средним отитом: немедленное назначение амоксициллина/клавуланата, немедленное назначение амоксициллина, немедленное назначение цефдинира, тщательное наблюдение и отложенное назначение (ОН) антибиотика. Результаты: 5 схем лечения перечислены в порядке от наименее эффективных к наиболее эффективным: ОН, наблюдение, немедленное назначение цефдинира, немедленное назначение амоксициллина, немедленное назначение амоксициллина/клавулана-

та. По затратам от наименее дорогостоящих к наиболее дорогостоящим: ОН, немедленное назначение амоксициллина, наблюдение, немедленное назначение амоксициллина/клавуланата, немедленное назначение цефдинира. Инкрементный коэффициент стоимости и полезности немедленного назначения амоксициллина по сравнению с ОН составил 101,07 долл. США. Инкрементальное соотношение стоимости и полезности немедленного назначения амоксициллина/клавуланата по сравнению с амоксициллином составило 2331,28 долл. США. Выводы: у детей в возрасте до 2 лет с острым средним отитом, не принимавших антибиотики в недавнем периоде, наиболее эффективным с точки зрения стоимости/полезности лечением является немедленный прием амоксициллина.

Nader Shaikh, Emily E. Dando, Mark L. Dunleavy, Dorothy L. Curran, Judith M. Martin, Alejandro Hoberman, Kenneth J. Smith. The Journal of Pediatrics. 2017; 189: 54–60.