

гов, национальным руководством по болезням уха, горла и носа Российской ассоциации ЛОР-педиатров, методическими рекомендациями Департамента здравоохранения города Москвы.

В заключение симпозиума выступающие ответили на вопросы. Была еще раз затронута тема недопустимости и бесполезности назначения популярных в России индукторов интерферона большинству пациентов с ОРВИ из-за отсутствия доказательной базы и уверенности в безопасности применения. Обсуждая проблему выбора фитопрепарата, докладчики напомнили о фитониринге — современном пути производства и стандартизации лекарственного сырья, а также о том, что только стандартизованные препараты имеют максимально возможную эффективность и безопасность применения. В отношении применения фитониринговых препаратов у аллергиков выступающие отметили,

что в их практике аллергических реакций у таких пациентов пока не наблюдалось, однако при доказанной сенсибилизации к компонентам препарата применять его не следует. Участники симпозиума отметили, что к препаратам этой группы не развивается резистентность вследствие длительного применения, а также не выявлено выраженного взаимодействия фитониринговых и других лекарственных средств. Выступающие отметили возможность одновременного назначения растительных препаратов, но напомнили о необходимости следовать инструкции по применению. В силу уникальности производства появление на рынке аналогов фитониринговых препаратов маловероятно.

Таким образом, в ходе симпозиума с использованием методов доказательной медицины был развенчан один из устойчивых в медицине мифов — о неэффективности применения растительных препаратов.

Дупилумаб в лечении T2 ассоциированных воспалительных заболеваний

Дупилумаб — уникальный биологический препарат, являющийся двойным ингибитором передачи сигнала IL-4 и IL-13 — ключевых цитокинов T2-воспаления. Это единственный биологический препарат, зарегистрированный для применения при воспалительных заболеваниях 2-го типа — атопическом дерматите, бронхиальной астме и хроническом полипозном риносинусите.

Разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), воздействующих на различные патогенетические мишени T2-воспаления и позволяющих пациентам достигать устойчивого контроля над болезнью, открыла новую эру в терапии больных с T2-ассоциированными воспалительными заболеваниями. Важной мишенью для таргетной биологической терапии является блокирование пути передачи сигналов IL-4 и IL-13 — ключевых цитокинов T2-воспаления, вовлеченных в патогенез таких заболеваний, как атопический дерматит (АтД) и бронхиальная астма (БА). Дупилумаб — полностью человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, направленное против альфа-субъединицы рецептора IL-4 (IL-4R α) — общей субъединицы рецепторов, обуславливающих передачу сигналов от IL-4 и IL-13. Это единственный таргетный биологический препарат, одобренный для лечения пациентов 6 лет и старше со среднетяжелым и тяжелым течением АтД при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, а также в качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов 12 лет и старше со среднетяжелой и тяжелой БА с эозинофильным фенотипом или для пациентов с гормонозависимой БА, получающих пероральные глюкокортикостероиды (ГКС). Кроме того, дупилумаб также может применяться в качестве дополнительной поддерживающей терапии для взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом.

В своих докладах д.м.н., профессор Н.Н. Мурашкин и д.м.н., профессор Е.С. Феденко дали определение АтД как мультифакторному, генетически детерминированному воспалительному заболеванию кожи.

Н.Н. Мурашкин рассказал, что недавние исследования продемонстрировали значительную связь АтД с различными аутоиммунными заболеваниями, такими как псориаз и воспалительные заболевания кишечника, более того, у пациентов с АтД доказан достоверно значимый повышенный риск развития витилиго.

Также в своем докладе профессор Н.Н. Мурашкин подробно рассмотрел роль ключевых T2-цитокинов — IL-4 и IL-13 — в патогенезе АтД и подчеркнул, что эффекты, опосредуемые данными интерлейкинами при АтД, включают как нарушение барьерной функции кожи, так и дисрегуляцию иммунного ответа. Так, сигнальные механизмы с участием IL-4 и IL-13 способствуют развитию и персистенции T2-воспаления посредством активации миграции воспалительных клеток, а также нарушению барьерной функции кожи ввиду подавления конечной дифференцировки кератиноцитов, снижения экспрессии белков эпидермального барьера и повышения выработки тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) кератиноцитами. Более того, эффекты IL-4 и IL-13 в отношении барьерной функции кожи, включая снижение синтеза антимикробных пептидов, могут приводить к ее повышенной колонизации патогенными микроорганизмами, такими как *S. aureus*. Кроме того, IL-4 и IL-13 способны играть роль в развитии хронического зуда у пациентов с АтД, тем самым усугубляя кожные поражения посредством патологического цикла «зуд – расчес».

В завершение профессор Н.Н. Мурашкин представил обзор программы клинических исследований дупилумаба у пациентов педиатрического профиля с АтД, а также клинические примеры применения дупилумаба у детей со среднетяжелым и тяжелым течением АтД из своей практики.

Профессор Е.С. Феденко представила новые эпидемиологические данные о распространенности АтД: заболеваемость в мире составляет 10–30%; по данным исследования в США, в 67% случаев АтД у детей имеет легкое, в 26% — среднетяжелое, в 7% — тяжелое течение. Е.С. Феденко отметила, что возможно несколько траекторий развития болезни у детей с АтД, одной из которых является атопический марш, при котором происходит последовательное прогрессирование атопических заболеваний с присоединением к АтД со временем БА и аллергического ринита (АР).

В рамках своего выступления профессор Е.С. Феденко представила клинический случай успешного применения таргетной терапии дупилумабом у пациента 12 лет с АтД тяжелого течения, а также напомнила рекомендуемые дозы препарата дупилумаб для пациентов в возрасте 6–17 лет согласно инструкции по медицинскому применению:

- для пациентов с массой тела от 15 до < 30 кг начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 4 нед;
- для пациентов с массой тела от 30 до < 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 нед;
- для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 нед.

В заключение был сделан вывод, что накопленный в мире и в России опыт клинического применения дупилумаба — лекарственного препарата для таргетной терапии среднетяжелого и тяжелого АтД у пациентов от 6 лет и старше — подтверждает его высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности.

К.м.н. А.А. Хотко поделился в рамках доклада собственным обширным опытом применения дупилумаба у пациентов педиатрического профиля с АтД. А.А. Хотко отметил, что терапия дупилумабом позволяет существенно улучшить течение АтД и добиться клинической ремиссии, а также снизить выраженность клинических проявлений АтД, включая кожный зуд, нормализовать сон и качество жизни пациентов.

Отдельный симпозиум был посвящен особенностям ведения детей с БА тяжелого персистирующего течения, в рамках которого выступили д.м.н., профессор Г.А. Новик, д.м.н., профессор Е.А. Вишнева и И.П. Шуляк.

Профессор Г.А. Новик в своем докладе подчеркнул, что БА представляет глобальную проблему для общественного здравоохранения. Воспаление дыхательных путей у пациентов с БА способствует прогрессированию заболевания, и в настоящее время используются различные препараты, воздействующие на воспаление, однако, несмотря на это, контроль над БА остается недостаточным более чем у 50% пациентов. Т2-воспаление играет ключевую роль в патогенезе спектра заболеваний, таких как БА, АР, хронический полипозный риносинусит, эозинофильный эзофагит, пищевая аллергия и АтД, которые могут быть как изолированными, так и сочетаться у одного пациента. Таким образом, хронические воспалительные заболевания дыхательных путей могут быть опосредованы общими медиаторами Т2-воспаления. Г.А. Новик подробно рассмотрел рекомендации EAACI 2020 по биологической

терапии БА, которые предлагают определенный алгоритм принятия клинических решений для назначения биологической терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА: при выборе лечения имеют значение фенотипические характеристики, уровни биомаркеров и ожидаемые клинические исходы, необходимо также учитывать профиль безопасности препарата. На основании данных показателей возможен подбор определенной биологической терапии с последующей оценкой эффективности применения препарата через 4–6 мес, при хорошем терапевтическом ответе необходимо продолжить лечение и мониторинг возможных нежелательных явлений. При недостаточном ответе на лечение проводится повторная оценка признаков воспаления дыхательных путей и далее продолжается подбор терапии в соответствии с алгоритмом принятия клинических решений для назначения биологической терапии. По словам Г.А. Новика, понимание патогенеза Т2-воспаления является основой для выбора мишени для таргетной терапии БА, и в настоящее время в России зарегистрировано 3 биологических препарата для дополнительной поддерживающей терапии БА у детей младше 18 лет, действующих на разные патогенетические мишени, в том числе дупилумаб, блокирующий сигнальную функцию двух ключевых цитокинов Т2-воспаления — IL-4 и IL-13, который показан для применения детям с 12 лет в качестве дополнительной поддерживающей терапии БА среднетяжелого и тяжелого течения с эозинофильным фенотипом или у пациентов с тяжелой БА, получающих пероральные ГКС. Согласно рекомендациям EAACI 2020, терапия дупилумабом может быть рекомендована с целью снижения количества тяжелых обострений астмы, уменьшения дозы или отмены пероральных кортикостероидов, улучшения функции легких, качества жизни и контроля астмы.

Д.м.н., профессор Е.А. Вишнева отметила, что БА — это одно из наиболее распространенных хронических заболеваний как у детей, так и у взрослых: около 300 млн человек во всем мире страдают БА, и вполне вероятно, что к 2025 г. их число может возрасти еще на 100 млн. Родители нередко недооценивают контроль БА у ребенка: так, по данным проведенного опроса, у 85% детей/подростков наблюдалась не полностью контролируемая БА, согласно критерию GINA, в то время как только 6% родителей охарактеризовали течение астмы как тяжелое и 21,1% — как среднетяжелое. Биомаркерами Т2-воспаления, обусловленного активностью основных Т2-цитокинов (IL-4, IL-13, IL-5), являются эозинофилы в крови и мокроте, общий IgE и аллерген-специфические IgE в сыворотке крови, уровень FeNO в выдыхаемом воздухе и периостин. При этом Е.А. Вишнева подчеркнула, что ни один биомаркер не отражает полностью процессы, лежащие в основе Т2-воспаления у пациентов с неконтролируемой персистирующей астмой. Докладчик чуть более подробно остановилась на практическом использовании метода измерения FeNO в выдыхаемом воздухе, напомнила, что методу присваивается большое значение для диагностики БА, контроля эффективности и приверженности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) при определении показателя в динамике. Уровень FeNO может быть предиктором обострений БА, формирования БА у дошкольников, а также предиктором ответа на ГКС и таргетную биологическую терапию, в том числе при отборе пациентов с БА для терапии ГИБП. Е.А. Вишнева уточнила, что при оценке профиля пациента с тяжелой неконтролируемой астмой для назначения подходящего биологического препарата с целью достижения контроля БА и купирования проявлений

T2-воспаления необходимы подробный сбор анамнеза, изучение наследственности, наличия сопутствующих аллергических заболеваний, использование доступных диагностических методов (определение эозинофилов в крови, уровня FeNO в выдыхаемом воздухе).

Е.А. Вишнева рассказала о проекте рекомендаций EAACI 2020 по эффективному ведению подростков (11–17 лет) и молодых людей (18–25 лет) с аллергией и астмой в переходном возрастном периоде. Очень важным для достижения данной цели представляется упрощение режимов приема лекарств и использование напоминаний, мультидисциплинарный подход с выявлением и решением психологических и социально-экономических проблем, использование интернет-пространства, а также привлечение семьи.

В заключение Е.А. Вишнева сделала вывод, что сопутствующее течение БА, АтД и АР у пациентов является закономерным явлением, учитывая общие патогенетические механизмы, лежащие в основе патогенеза данных болезней. Пациенты с ранним дебютом АтД, отягощенным наследственным анамнезом атопических заболеваний, у которых имеются мутации гена филагрина и отмечается сенсibilизация к множественным аллергенам, находятся в группе риска по прогрессированию заболевания и формированию множественных сопутствующих заболеваний, включая БА.

И.П. Шуляк представила в рамках симпозиума клинический случай ведения пациента 12 лет в Свердловской области с тяжелой неконтролируемой БА и сопутствующим тяжелым АтД, АР среднетяжелого течения и вульгарным ихтиозом со сменой таргетной биологической терапии. Пациенту первоначально был назначен омализумаб, который ребенок получал в течение полутора

лет. На фоне проводимой терапии одышка и приступы удушья сохранялись практически ежедневно, но стали реже, протекали легче, при этом не было госпитализаций в связи с обострением БА, улучшились показатели функции внешнего дыхания, базисная терапия сохранялась в прежнем объеме. Обострения АР стали реже и менее продолжительными, проявления сезонного риноконъюнктивита и АтД сохранялись, но стали менее выраженными. Учитывая наличие сопутствующего тяжелого АтД, было принято решение закончить в феврале 2020 г. терапию омализумабом и начать в марте 2020 г. терапию дупилумабом. Начальная доза дупилумаба составила 600 мг (2 инъекции п/к по 300 мг), затем препарат вводился по 300 мг п/к 1 раз в 2 нед. И.П. Шуляк отметила, что препарат удобен для применения, представлен в виде предварительно заполненного шприца и не нуждается в разведении. На фоне лечения дупилумабом с сохранением базисной терапии в прежнем объеме с марта 2020 по февраль 2021 г. значительно уменьшились симптомы БА, улучшились переносимость физических нагрузок и показатели функции внешнего дыхания, а также качество жизни. По словам докладчика, прекрасные результаты лечения были получены и в отношении кожного процесса уже после первых двух инъекций препарата, также отмечается уменьшение частоты обострений АтД у пациента. Нежелательных реакций на п/к введение препарата не отмечалось.

Таким образом, на фоне применения дупилумаба отмечается устойчивое и клинически значимое улучшение основных показателей контроля заболевания, включая симптомы и качество жизни у пациентов с такими T2-ассоциированными воспалительными заболеваниями, как бронхиальная астма и атопический дерматит.

Современные подходы к раннему выявлению и диагностике туберкулеза у детей и подростков

В настоящее время существует некий стереотип, что туберкулезом могут заболеть лишь малоимущие слои населения. На самом же деле туберкулез не выбирает, поэтому каждый может быть инфицирован. Своевременная диагностика и профилактика туберкулезной инфекции посредством вакцинации приводят к уменьшению показателей инфицированности, значительному снижению частоты развития смертельных исходов и тяжелых осложнений.

Как известно, туберкулез является одной из наиболее широко распространенных инфекций на планете. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), треть населения земного шара инфицировано микобактериями туберкулеза. Туберкулез признается одной из ведущих причин смертности в мире, поэтому так важно не допустить заражения, а также противодействовать его последствиям, оказывающим разрушительное действие на общественное здоровье популяции в целом и экономическое развитие отдельных стран.

Ежегодно в мире инфицируются микобактериями туберкулеза до 7,5 млн детей в возрасте 0–14 лет. В част-

ности, в 2019 г. в мире заболело туберкулезом около 10 млн человек, из них 12% приходилось на долю детей в возрасте до 15 лет. Согласно концепции ВОЗ, профилактика туберкулезной инфекции в детском возрасте должна быть приоритетной в борьбе с болезнью. Благодаря ее успехам с 2018 по 2019 г. смертность от этого заболевания в Европейском регионе снизилась на 9,4%, а в мировом масштабе данный показатель составил 3,7%.

Эксперты ВОЗ отмечают важность того, чтобы прогресс, достигнутый в профилактике и лечении туберкулезной инфекции, не был остановлен пандемией COVID-19. С целью укрепления ранее достигнутых мер