

Клинические рекомендации

DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2097>

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Р.М. Хаитов⁴, Е.А. Вишнева^{1, 2},
Н.И. Ильина⁴, Н.М. Ненашева⁵, Т.В. Куличенко², Д.С. Фомина^{6, 7}

¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Центральной клинической больницы Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁴ Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁷ Центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Согласованные рекомендации по ведению детей с аллергическими болезнями в период пандемии нового коронавируса SARS-CoV-2 (инфекции COVID-19)

Контактная информация:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, научный руководитель факультета лечебного дела и педиатрии БелГНИУ, президент Союза педиатров России, профессор Королевского колледжа терапевтов Ирландии

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: lsnamazova@yandex.ru

Статья поступила: 20.04.2020 г., принята к печати: 29.04.2020 г.

Инфекция COVID-19, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, стала настоящей пандемией. Среди всех диагностированных случаев COVID-19 на долю детей приходится 1–6%. Дети, как правило, имеют более легкое течение заболевания, чем взрослые, показатели смертности у них крайне низкие. Несмотря на то, что основные усилия медицинской и политической общественности в настоящее время направлены на предотвращение распространения пандемии и организацию медицинской помощи больным со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, нельзя забывать и об адекватной поддержке пациентов с хроническими заболеваниями, особую когорту среди которых составляют дети с аллергическими болезнями. Период пандемии совпал с естественным погодным периодом пыления причинно-значимых растений, что обусловило ежегодное обострение как аллергического ринита, так и астмы в группе пациентов, имеющих специфическую сенсibilизацию к пыльце деревьев. Адаптируясь к современным условиям, ведущие специалисты в области аллергологии составили ключевые рекомендации по ведению детей с аллергией в период пандемии COVID-19, основываясь на результатах наблюдений Союза педиатров России, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Европейской академии астмы и клинической аллергологии (EAACI), Европейского респираторного общества (ERS), Американского торакального общества (ATS), Глобальной стратегии по достижению контроля над астмой (GINA), Инициативы по аллергическому риниту и его влиянию на астму (ARIA/MACVIA).

Ключевые слова: дети, COVID-19, аллергия, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, бронхиальная астма, аллергический ринит

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Вишнева Е.А., Ильина Н.И., Ненашева Н.М., Куличенко Т.В., Фомина Д.С. Согласованные рекомендации по ведению детей с аллергическими болезнями в период пандемии нового коронавируса SARS-CoV-2 (инфекции COVID-19). *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (2): 119–122. doi: 10.15690/pf.v17i2.2097)

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекция COVID-19 (CoronaVirus Disease — коронавирусная болезнь-2019), вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 — тяжелый острый респираторный синдром), стала настоящей пандемией. После инкуба-

ционного периода, который составляет в среднем 5 дней, болезнь может развиваться по-разному, обуславливая реакцию верхних и нижних дыхательных путей (у 80–90% пациентов) при легком течении и прогрессируя до двустороннего поражения легких или иных проявлений и симптомов (у 10–20%) в тяжелых случаях

[1–3]. Систематический обзор, объединивший все данные по COVID-19 в педиатрической популяции, свидетельствует том, что на долю детей приходится 1–6% всех диагностированных случаев, заболевание у них обычно имеет более легкое течение с крайне низкими показателями смертности в сравнении со взрослым населением [4, 5].

У подгруппы пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается острая системная воспалительная реакция, так называемый «цитокиновый шторм», требующий интенсивной терапии. При этом среди пациентов с сопутствующими заболеваниями частота госпитализаций, потребность в интенсивной терапии значимо выше [4–6]. Истинные причины и механизмы более легкого течения инфекции COVID-19 у детей пока еще не известны. Возможно, что особую роль могут играть как особенности цитокинового ответа, обусловленные незрелостью иммунной системы, так и низкая экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) и иные причины. Особую группу риска тяжелого течения COVID-19 составляют пациенты с такими сопутствующими хроническими заболеваниями, как сахарный диабет, почечная недостаточность, гипертоническая болезнь и другая патология сердечно-сосудистой системы, нарушения свертывающей системы крови.

В настоящее время более 339 млн человек во всем мире страдают от астмы [7], из них не менее 14% — дети. Патогенетические механизмы влияния хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как астма, на риск заражения SARS-CoV-2 и развитие

COVID-19 тщательно изучаются. Крайне важно понять, какие пациенты с астмой особенно подвержены риску, и как ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) могут влиять на течение и исход COVID-19.

Системные глюкокортикостероиды, являясь иммунодепрессантами, при некоторых нозологиях могут провоцировать риск возникновения вирусных инфекций или влиять на степень их тяжести (например, у пациентов после трансплантации). Однако, отсутствие терапии ИГКС угрожает пациентам с астмой развитием серьезных, а порой и жизнеугрожающих обострений. Результаты недавнего метаанализа исходов COVID-19 у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, получавшими терапию ИГКС, показали, что в настоящее время нет достаточных доказательств для отмены у пациентов с астмой высокоэффективного и хорошо зарекомендовавшего себя лечения ИГКС [8, 9].

Предположительно, именно различия экспрессии ACE2 и трансмембранной протеазы серина 2 (transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2) у пациентов с тяжелой астмой могут модулировать индивидуальную восприимчивость и клиническое течение инфекции SARS-CoV-2 и таким образом определять кластерные особенности различного риска заболеваемости COVID-19 у пациентов с астмой [9, 10]. Известно, что белок-шип SARS-CoV-2 связывается с ACE2 в качестве рецептора во время прикрепления вируса к клеткам-хозяевам, проникновение вируса также облегчается примириванием белка-шипа мембраносвязанной протеазой TMPRSS2 [10, 11].

Alexander A. Baranov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Rakhim M. Khaitov⁴, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Natalia I. Il'ina⁴, Natalia M. Nenasheva⁵, Tatiana V. Kulichenko², Daria S. Fomina^{6, 7}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ State Scientific Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁷ Center of Allergology and Immunology of City Clinical Hospital № 52 of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Statement on Management of Children with Allergic Diseases During New Coronaviral Infection SARS-CoV-2 Pandemic (COVID-19 Infection)

The COVID-19 infection caused by the new coronavirus SARS-CoV-2 has become the real pandemic. Children account for 1–6% of all diagnosed COVID-19 cases. Generally, children have mild disease in comparison to adults, and their mortality rates are extremely low. Despite the fact that all the main efforts of the medical and political community are now focused on preventing the pandemic spread and organizing medical care for patients with moderate and severe COVID-19 course, we still have to remember to implement adequate help for patients with chronic diseases, especially for children with allergic diseases. The pandemic period coincided with natural weather period of dusting of causative plants, that led to annual escalation of both allergic rhinitis and asthma in patient group with specific sensitization to tree pollen. Leading experts of allergology (adapting to modern conditions) have created key guidelines on management of children with allergic diseases during the COVID-19 pandemic. These guidelines are based on the data and results from the Union of Pediatricians of Russia, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), European Respiratory Society (ERS), American Thoracic Society (ATS), Global Strategy for Asthma Management (GINA), Initiative on Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA/MACVIA).

Key words: children, COVID-19, allergy, SARS-CoV-2, new coronaviral infection, bronchial asthma, allergic rhinitis

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Khaitov Rakhim M., Vishneva Elena A., Il'ina Natalia I., Nenasheva Natalia M., Kulichenko Tatiana V., Fomina Daria S. Statement on Management of Children with Allergic Diseases During New Coronaviral Infection SARS-CoV-2 Pandemic (COVID-19 Infection). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020; 17 (2): 119–122. doi: 10.15690/pf.v17i2.2097)

Исследования по изучению факторов, влияющих на экспрессию гена ACE2, показали, что именно корреляция с курением, диабетом и гипертонией обуславливает тяжесть течения заболевания COVID-19.

Наиболее вероятным объяснением неожиданного факта, что астма и другие аллергические болезни не могут выступить фактором риска для развития тяжелого COVID-19, является снижение экспрессии гена ACE2 в клетках дыхательных путей и, следовательно, снижение восприимчивости к инфекции.

В исследовании клеток дыхательных путей трех различных групп детей и взрослых было показано, что экспрессия гена ACE2 в значительной степени обратно пропорционально связана с биомаркерами T2-воспаления (в том числе с наличием аллергенспецифических антител к IgE, уровнем FeNO и назальной эпителиальной экспрессии IL13), что контрастирует с условием повышенной экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), выявляемой в мокроте астматиков. ICAM-1 является рецептором риновируса, который может обусловить легкие респираторные симптомы у здоровых людей, но при этом — длительные проявления и поражение нижних дыхательных путей, вызвав серьезные обострения у астматиков.

Ранее было обнаружено, что мужской пол, афроамериканская этническая принадлежность и наличие сахарного диабета в анамнезе связаны с повышенной экспрессией мРНК ACE2 и TSMRSS2 в индуцированной мокроте. Поэтому именно астматиков с одним или несколькими из указанных факторов следует особенно контролировать для предупреждения тяжелого течения COVID-19 [9–11]. Эти же факторы следует использовать и для когорты пациентов детского возраста.

Имеющиеся на сегодняшний день опубликованные результаты наблюдений не подтвердили в качестве значимых факторов риска для развития тяжелого течения COVID-19 наличие астмы и/или респираторной аллергии [2, 3–5]. Данный факт позволяет предположить, что именно подтвержденные атопия и/или бронхиальная астма являются предиктором легкого течения инфекции.

Вопросы, каким образом экспрессия генов, ассоциированных с SARS-CoV-2, модулируется в различных клетках (дыхательных путей при астме, или иных тканях — при других хронических заболеваниях), влияет ли это на проникновение вируса и инфекционность, какова роль T2-воспаления в патогенетическом процессе, требуют дальнейшего изучения [12]. Ключевые факторы и маркеры (демографические, клинические, лабораторные), которые помогут точно предсказать траекторию развития заболевания COVID-19, следует выяснить [9–12].

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Несмотря на то, что основные усилия медицинской и политической общественности в настоящее время направлены на предотвращение распространения пандемии и организацию оказания медицинской помощи больным со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, мы не должны забывать и об осуществлении адекватного ведения пациентов с хроническими заболеваниями. Особую когорту среди них составляют дети с аллергическими болезнями. Период пандемии совпал с естественным погодным периодом пыления причинно-значимых растений, что обусловило ежегодное обострение как аллергического ринита, так и астмы у группы пациентов, имеющих специфическую сенсibilизацию

к пыльце деревьев. Адаптируясь к современным условиям, мы составили ключевые рекомендации по ведению детей с аллергией в этот непростой как для пациентов, так и для специалистов период.

Основные положения по ведению пациентов с аллергическими болезнями в условиях пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, по результатам наблюдений Союза педиатров России, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Европейской академии астмы и клинической аллергологии (EAACI), Европейского респираторного общества (ERS), Американского торакального общества (ATS), Глобальной стратегии по достижению контроля над астмой (GINA), Инициативы по аллергическому риниту и его влиянию на астму (ARIA/MACVIA), заключаются в следующем.

- Следует дифференцировать обострение бронхиальной астмы и инфекцию COVID-19. Стандартные алгоритмы обследования-скрининга на COVID-19 должны применяться к любому пациенту с респираторными симптомами. Непосредственно обследование такого пациента медицинским работником следует осуществлять, используя средства индивидуальной защиты.
- Пациенты с аллергией должны получать терапию регулярно в полном объеме согласно имеющимся клиническим рекомендациям. Исключением является рекомендация временной отмены биологического лечения во время острого заболевания COVID-19.
- Процедуры определения показателей функции внешнего дыхания (спирометрию) следует отложить, если только это не является абсолютно необходимым. При этом портативные персональные устройства, измеряющие пиковую скорость выдоха (пикфлоуметры) могут быть использованы для мониторинга контроля над астмой, включая удаленное наблюдение за состоянием пациента (телемониторинг) [13].
- Базисная терапия ИГКС должна быть продолжена согласно клиническим рекомендациям GINA и позиции EAACI): пациенты с астмой должны продолжать прием базисной терапии. Следует помнить о рисках неблагоприятного исхода, обусловленных прекращением приема базисной терапии (как ингаляционных или системных глюкокортикостероидов, так и биологических препаратов).
- Следует исключить использование небулайзеров (увеличивают риск проникновения вируса в нижние дыхательные пути) и заменить их спейсерами большего (увеличенного) объема.
- В случае купирования обострения астмы пероральными глюкокортикостероидами следует продолжить курс до исчезновения симптомов (при среднетяжелых и тяжелых обострениях).
- Лечение биологическими препаратами следует продолжать [13–16]. В случае выявления инфекции COVID-19 (сопровождающейся типичными проявлениями или бессимптомной) терапию необходимо прекратить до тех пор, пока не будет диагностировано разрешение заболевания (до момента отрицательного теста на SARS-CoV-2). После этого следует возобновить курс лечения биологическим препаратом.
- Пациентам с иммунодефицитом, которые потенциально представляют группу риска по развитию тяжелой инфекции COVID-19, рекомендуется строго соблюдать меры предосторожности, что-

бы снизить риск заражения. Регулярный прием назначенной терапии как по поводу основного заболевания, так и его осложнений позволит избежать обострений.

- В настоящее время, в условиях отсутствия достоверных подтверждений пациенты с астмой все еще рассматривают как группа высокого риска тяжелых исходов COVID-19 [14]. Больные астмой должны строго использовать меры индивидуальной защиты согласно заявлению Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC).
- У пациентов с аллергическим ринитом при инфекции COVID-19 интраназальный прием глюкокортикостероидов (включая спрей) может быть продолжен при аллергическом рините в рекомендуемой дозе [15, 16].
- У пациентов с аллергическим ринитом прекращение приема топических интраназальных глюкокортикостероидов не рекомендуется. Нет доказательств их влияния на иммунный ответ, а усиление симптомов (ринит, чихание) может стать причиной активного распространения нового коронавируса.
- Исключить использование физиотерапевтических процедур, сопряженных с воздействием аэрозоля искусственного или естественного происхождения. Представленные рекомендации в настоящее время являются обоснованным и согласованным мнением экспертного сообщества, однако могут быть пересмотрены при появлении новых достоверных доказательств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020; 55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
4. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270.
5. CDCMMWR. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12 – April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422–426. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4.
6. Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with different severity: a multi-center study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. doi: 10.1164/rccm.202002-04450C.
7. The Global Asthma Report. 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network; 2018. Available from: <http://www.globalasthmanetwork.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>.
8. Halpin DM, Singh D, Hadfield RM. Inhaled Corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2001009. doi: 10.1183/13993003.01009-2020.
9. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;S0091-6749(20)30551-0. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
11. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000688. doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
12. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, et al. Smoking upregulates angiotensin-converting Enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med*. 2020;9(3):841. doi: 10.3390/jcm9030841.
13. COVID-19: GINA Answers to Frequently Asked Questions on asthma management. *Glob Initiasthma GINA*. 2020. Available from: <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management/>.
14. Vultaggio A, Agache I, Akdis C, et al. Considerations on biologicals for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: an EAACI Statement. *Allergy*. 2020.
15. COVID-19 rapid guideline: severe asthma. NICE guideline. 2020. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng166.
16. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: an ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14302.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Все авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

All authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Р.М. Хаитов

<https://orcid.org/0000-0003-3064-8871>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Н.И. Ильина

<https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

Н.М. Ненашева

<https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

Т.В. Куличенко

<https://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

Д.С. Фомина

<https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>