



УДК 616.248-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.2.2022.1503>

Марушко Ю.В.<sup>1</sup> , Абатуров О.Є.<sup>2</sup> , Бекетова Г.В.<sup>3</sup> , Березенко В.С.<sup>1</sup> ,  
Починок Т.В.<sup>1</sup> , Чуриліна А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

<sup>3</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## Нові погляди на діагностику та лікування бронхіальної астми у дітей

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2022;17(2):107-113. doi: 10.22141/2224-0551.17.2.2022.1503

**Резюме.** Медико-соціальна значущість проблеми бронхіальної астми в дитячому віці вкрай висока. З 1993 року відома Глобальна ініціатива з астми (GINA) для ведення цієї хвороби, що ґрунтується на найкращій на даний час інформації. Тепер Глобальна ініціатива з астми оновлена — перегляд GINA 2022 року. GINA 2022, зокрема, розглядає використання одного інгалятора (інгаляційний глюкокортикоїд та формотерол) як для полегшення симптомів, так і для забезпечення базової терапії, підкреслює важливість наявності у пацієнта письмового плану дій при астмі. На сьогодні вважають, що діти з астмою мають подібний ризик зараження SARS-CoV-2, як і діти без астми. У контексті пандемії коронавірусної хвороби принципово важливо для пацієнтів з астмою продовжувати належне її лікування з добрим контролем клінічних симптомів. Новий аспект стосується і того, що коли підтверджено чи підозрюється COVID-19, слід уникати використання небулайзерів, наскільки це можливо, через ризик передачі інфекції іншим пацієнтам, членам родини та медичним працівникам. Хоча моніторинг спірометрії справді є важливим інструментом, в умовах пандемії рекомендовано обмежити її пацієнтами, у яких результати цього дослідження можуть вплинути на лікування. Важливо дотримуватися рекомендацій з інфекційного контролю, застосовувати заходи обережності, щоб зменшити ризик інфекції. Останні розробки терапевтичних стратегій астми пропонують як альтернативу біологічні препарати. Розглядаються моноклональні антитіла, засоби, що націлені на IgE-залежні механізми, IL-5, IL-4, IL-13, IL-33, протиалармінні препарати та ін. У фокусі особливої уваги для оптимального застосування біологічної терапії при астмі — належне імунне ендотипування, розробка відповідних біомаркерів, визначення основного імунологічного механізму для вибору правильної таргетної терапії. Велику увагу сьогодні приділяють молекулярним аспектам бронхіальної астми. Поглиблене знання алергенних структур призвело до молекулярно-орієнтованої діагностики, що дозволило краще зрозуміти сенсibilізацію пацієнтів. Саме молекулярно-орієнтована діагностика використовується для визначення найкращого підходу до алерген-специфічної імунотерапії.

**Ключові слова:** бронхіальна астма; діагностика; діти; лікування

### Вступ

Медико-соціальна проблема астми в дитячому віці вкрай висока. Так, за останні 25 років в Україні спостерігається зростання на 69,3 % поширеності та на 22,9 % рівня захворюваності на бронхіальну астму [1]. Як відомо, астма — гетерогенне захворювання, що характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Зараз виділяють такі фенотипи астми, як алергічна астма (частіше починається в дитинстві, виявляється

еозинофільне запалення дихальних шляхів, пацієнти зазвичай добре реагують на лікування інгаляційними кортикостероїдами), неалергічна астма, астма у дорослих (пізній початок), астма зі стійким обмеженням повітряного потоку та астма з ожирінням. У 2021 році Міністерством охорони здоров'я України затверджений Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» та прийнята клінічна настанова,

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexabaturov@i.ua

For correspondence: Olesandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabaturov@i.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

заснована на доказах, «Бронхіальна астма», що надає можливість забезпечення медичної допомоги дітям на основі доказової медицини. У 2022 році переглянута Глобальна ініціатива з астми. По-новому дозволяють підійти до вивчення цього захворювання сучасні досягнення молекулярної та прецизійної медицини. Розроблені рекомендації щодо ведення пацієнтів з бронхіальною астмою під час пандемії COVID-19.

## Глобальна ініціатива з астми, перегляд 2022 року

З 1993 року ініційовано Глобальну ініціативу з астми (GINA) для ведення астми, що ґрунтується на найкращій на даний час інформації, яку можна адаптувати до місцевих систем охорони здоров'я та доступності ліків. Цей документ сприяв запровадженню підходів до терапії астми, що ґрунтуються на доказах, а не на особистих поглядах спеціалістів; інгаляційному шляху введення лікарських засобів; використанні комбінованої терапії глюкокортикоїдом та бета-агоністом тривалої дії; підходів до лікування, що спрямовані саме на контроль астми; партнерстві між пацієнтом та медичним працівником; важливості навчання тощо. При цьому ця стратегія сама зазнала еволюції [2]. Так, перегляд GINA у 2019 році підкреслив, що використання бета-агоністів короткої дії не рекомендується як єдиний варіант лікування астми, навіть легкої, а перегляд GINA у 2021 році розділив алгоритм лікування астми на переважний шлях 1 та альтернативний шлях 2. На сьогодні Глобальна ініціатива з астми оновлена — перегляд GINA 2022 року [3].

GINA 2022 підкреслює особливості підходу до діагностики астми у пацієнтів, які вже отримують базове лікування. Так, клінічні симптоми, варіабельність функції легенів та гіперчутливість дихальних шляхів зменшуються під дією інгаляційних глюкокортикоїдів, і може бути складніше підтвердити цей діагноз вже після початку базової терапії. Отже, якщо це можливо, діагноз астми має бути задокументованим перед лікуванням за допомогою тесту на оборотність обструкції. Використання інгаляційного глюкокортикоїду та формотеролу з критеріями  $\leq 2$  та  $> 2$  днів на тиждень вже не входить до складу комплексної оцінки контролю симптомів астми.

Дискутується визначення легкої астми, тому що цей термін може призводити до того, що створюється хибне враження про відсутність ризиків та потреби в лікуванні. GINA пропонує уникати цього терміна в клінічній практиці, супроводжувати його нагадуванням про ризики серйозних загострень та необхідність лікування з використанням глюкокортикоїдів.

Бета-агоністи пролонгованої дії не слід використовувати як монотерапію, тобто без глюкокортикоїдів, тому що існує підвищений ризик серйозних загострень. Щодо кроків лікування 1–2 — наведені додаткові докази переваги використання за потребою інгаляційного глюкокортикоїду та формотеролу порівняно з щоденним використанням інгаляційного глюкокортикоїду та за потребою бета-агоніста короткої дії.

У підлітків варіанти лікування зазначені у вигляді двох шляхів з основною відмінністю у ліках, що ви-

користовуються для полегшення симптомів. Шлях 1 — засобом полегшення є низькі дози інгаляційного глюкокортикоїду та формотеролу за потребою. Це вважається найкращим варіантом, тому що розглядається використання одного інгалятора як для полегшення симптомів, так і для забезпечення базової терапії (MART — maintenance and reliever therapy). Шлях 2 — засобом полегшення є бета-агоніст короткої дії. Це альтернативний підхід, якщо шлях 1 неможливий.

Включено антитимічний стромальний лімфопоетин (анти-TSLP) як нову біологічну терапію тяжкої астми на кроці 5. Так, тезепелумаб є додатковою терапією для пацієнтів віком  $\geq 12$  років з тяжкою астмою, у яких немає доказів запалення типу 2, він найбільш ефективний у зменшенні тяжких загострень у пацієнтів із високою еозинофілією або високим рівнем FeNO (фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихується). Обговорюється додання анти-IL4R препарату для пацієнтів  $\geq 12$  років, у яких немає ознак запалення типу 2 та які потребують пероральних глюкокортикоїдів.

Для дітей 6–11 років додано анти-IL4R препарат дупілумаб до лікування під час кроку 5. Залучення дупілумабу шляхом підшкірної ін'єкції схвалено для дітей  $\geq 6$  років з тяжкою еозинофілією астмою, астмою 2-го типу. Пероральні глюкокортикоїди розглядаються лише як крайній засіб через ризик серйозних довгострокових побічних ефектів. У дітей  $\leq 5$  років з періодичним візінгом при вірусних інфекціях розглядається питання щодо короткого курсу інгаляційного глюкокортикоїду.

У пацієнтів із підвищеним умістом еозинофілів у крові ( $\geq 300$ /мкл), які погано піддаються лікуванню, слід виключити причини, що не є астмою, у тому числі провести дослідження на стронгілоїдоз. У пацієнтів з гіпереозинофілією ( $\geq 1500$ /мкл) слід виключити еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (EGPA).

GINA 2022 містить і інші оновлені відомості, наприклад, те, що використання електронних сигарет пов'язане з підвищеним ризиком загострень астми. Що надзвичайно важливо — у пацієнта має бути письмовий план дій при астмі. Тобто треба надати задокументовані (не лише усні) інструкції щодо того, як змінити лікарські препарати для полегшення симптомів та базової терапії, коли треба звернутися за медичною допомогою [3].

## Бронхіальна астма та коронавірусна хвороба (COVID-19)

Сучасні систематичні огляди не показали підвищеного ризику більш тяжкої форми COVID-19 у пацієнтів із добре контрольованою легкою та середньотяжкою астмою [4, 5]. Існують повідомлення, що в багатьох країнах мало місце зменшення загострень астми, захворювань, пов'язаних з респіраторними інфекціями, можливо, через застосування масок, миття рук, фізичного дистанціювання [6]. Вважається, що при доброму контролі астми це захворювання не підвищує ризик смерті від коронавірусної хвороби [7], однак ризик смерті від COVID-19 підвищений у людей, які нещодавно потребували пероральних кортикостероїдів для

лікування астми, та у госпіталізованих пацієнтів з тяжкою астмою [4, 8, 9].

У контексті пандемії коронавірусної хвороби принципово важливо для пацієнтів з астмою продовжувати належне ї лікування з добрим контролем клінічних симптомів та мінімізувати потребу в пероральних кортикостероїдах.

Узагалі слід зазначити, що відомості про астму як фактор ризику при COVID-19 у дітей зазнавали змін, є дещо суперечливі. Так, хоча вважається, що результати досліджень в дитячій популяції говорять про те, що астма, якщо вона контрольована, не є фактором ризику сприйнятливості до SARS-CoV-2, з часом розуміння цього питання ще буде покращуватися [10]. Центри з контролю та профілактики захворювань у США (CDC) свого часу запропонували відносити алергічні респіраторні захворювання до факторів високого ризику щодо COVID-19 [11]. Зокрема, відомо, що інші респіраторні віруси, наприклад риновірус, уражають осіб з алергією та астмою частіше, ніж здорових [12]. Хворі на астму мають порушення вродженої імунної відповіді та вироблення гамма-інтерферону [13]. Тому такі занепокоєння обґрунтовані. Проте існуючі дослідження не вказали на значну поширеність астми серед пацієнтів з COVID-19.

На сьогодні показано, що діти з астмою мають подібний ризик зараження SARS-CoV-2, як і діти без астми. Так, у США було зареєстровано понад 6 мільйонів інфекцій SARS-CoV-2 у дітей. Когортне дослідження охоплювало дітей віком від 5 до 17 років. Серед 12 648 дітей 706 (5,6 %) мали позитивний результат на інфекцію SARS-CoV-2, у тому числі 350 (2,8 %) дітей з астмою та 356 (2,8 %) дітей без астми (ВШ 0,98; 95% ДІ 0,85–1,13). Не було доказів змін цього зв'язку при призначенні інгаляційних кортикостероїдів, тяжкому загостренню в анамнезі або супутніх atopічних захворюваннях [14].

У дискусіях про астму та COVID-19 у фокусі особливої уваги — кількість еозинофілів та експресія ангіотензинперетворюючого ферменту 2. Саме з цими двома механізмами, зокрема підвищеною кількістю еозинофілів, пов'язують зниження сприйнятливості до COVID-19 [15]. На відміну від цього більш низькі рівні еозинофілів як алергічних біомаркерів пов'язані з більш тяжким перебігом COVID-19 [16]. Отже, має значення фенотип астми — запалення з високим рівнем Th2 може знизити ризик інфекції SARS-CoV-2 та тяжкість захворювання на відміну від підвищеного ризику у пацієнтів з низьким рівнем Th2. Зроблено припущення, що застосування інгаляційних кортикостероїдів може забезпечити певний ступінь захисту від SARS-CoV-2 та розвитку тяжкого захворювання завдяки зниженню експресії ангіотензинперетворюючого ферменту 2 і трансмембранної протеази серину в легенях [17].

GINA 2022 підкреслює важливість продовження прийому пацієнтами під час пандемії COVID-19 прописаних їм ліків від астми. Це стосується лікарських засобів, що містять інгаляційні кортикостероїди окремо або в поєднанні з бета-2-агоністом тривалої дії, а та-

кож додаткової терапії, включаючи біологічну терапію тяжкої астми. Припинення застосування інгаляційних кортикостероїдів часто призводить до потенційно небезпечного загострення астми. Усі пацієнти повинні мати письмовий план дій проти астми.

Новий аспект стосується і того, що коли підтверджено чи підозрюється COVID-19, слід уникати використання небулайзерів, наскільки це можливо, через ризик передачі інфекції іншим пацієнтам, членам родини та медичним працівникам. Небулайзери можуть розсіювати респіраторні вірусні частинки щонайменше на 1 метр. Використання їх має обмежуватися лікуванням астми, що загрожує життю, в умовах невідкладної допомоги. Замість них доцільно використовувати дозований інгалятор і спейсер з мундштуком або щільно прилягаючою маскою для обличчя, якщо потрібно. Якщо ж використання небулайзера необхідне в умовах, коли можливе зараження COVID-19, слід суворо дотримуватися процедур інфекційного контролю [3].

Крім того, треба уникати спірометрії пацієнтам із підтвердженим COVID-19 або підозрою на нього. Хоча моніторинг спірометрії справді є важливим інструментом, в умовах пандемії рекомендовано обмежити її пацієнтами, у яких результати цього дослідження можуть вплинути на лікування, при зміні ліків. Важливо дотримуватися рекомендацій з інфекційного контролю, застосовувати заходи обережності, щоб зменшити ризик інфекції. Наприклад, під час виконання тесту фахівець повинен сидіти в тому ж напрямку, що і пацієнт, намагатися залишатися настільки фізично віддаленим, наскільки це можливо. Тести, які передбачають повільний видих (наприклад, FeNO — фракційний оксид азоту в повітрі, що видихується), слід виконувати перед тестами, які потребують форсованого видиху (наприклад, спірометрія), щоб зменшити вплив аерозольних частинок на пацієнтів та медичних працівників [18].

Щодо вакцинації, GINA 2022, виходячи з користі та ризиків, рекомендує людям з астмою своєчасно вакцинуватися проти COVID-19, включаючи бустерні дози, якщо вони доступні. Пацієнтам із тяжкою астмою, якщо можливо, першу дозу біологічної терапії та вакцину проти COVID-19 не вводити в один і той же день [3].

## Біологічні препарати при астмі та прецизійна медицина

Останні розробки в терапевтичних стратегіях астми пропонують альтернативу кортикостероїдам для лікування запалення дихальних шляхів при астмі. До речі, 5–10 % пацієнтів мають погану відповідь на інгаляційні кортикостероїди і продовжують приймати високі дози системних кортикостероїдів [19]. Це розробка антицитокінових моноклональних антитіл для лікування тяжкої астми. Нові біологічні препарати, спрямовані на еозинофільне запалення, є найбільш успішними в лікуванні симптомів астми, хоча розробляються і ліки для лікування неозинофільної астми або астми з низьким T2. Вивчаються моноклональні антитіла, включаючи анти-імуноглобулін E,  $\alpha$ -субодиницю рецептора анти-IL-4, препарати анти-IL-5, анти-IL-5R $\alpha$ , анти-IL-6,

анти-IL-33, антитимічний стромальний лімфопоетин. В епоху прецизійної медицини, крім фенотипування хворих на астму на основі еозинофілів, важливо зрозуміти основну імунологію і, можливо, провести імунне ендотипування пацієнтів перед призначенням відповідних препаратів [20].

У 2021 році одне з центральних місць серед досліджень з лікування астми зайняли моноклональні антитіла, такі як тезепелумаб і астеґолімаб, для пацієнтів із тяжкою астмою. Тезепелумаб є першим у своєму класі людським моноклональним антитілом, що діє шляхом блокування стромального лімфопоетину тимуса, епітеліального цитокіну, який бере участь в ініціації та персистенції запалення дихальних шляхів. Нещодавно Управління з продовольства і медикаментів США (FDA) схвалило це моноклональне антитіло для пацієнтів віком від 12 років із тяжкою астмою, препарат вводиться підшкірно 1 раз на 4 тижні. Дослідження показало, що хворі, які отримували тезепелумаб, продемонстрували покращення контролю над астмою, кращу якість життя, пов'язану з астмою, і функцію легенів. Також у дорослих вивчається астеґолімаб — моноклональне антитіло людського імуноглобіну G2 [21–23].

Засоби, що націлені на IgE-залежні механізми, ефективні при легкій та помірній астмі, однак цей напрямок терапії не може бути основним для еозинофільного запалення при тяжкій астмі, частково це підтверджується дослідженнями, які показують, що лікування омалізумабом при тяжкій формі астми не зменшує еозинофіли у мокротинні [24]. Як відомо, омалізумаб запобігає взаємодії вільного IgE з високо- та низькоафінними рецепторами FcεR1; як результат, знижується рівень вільного IgE у сироватці крові, загальна щільність рецепторів IgE на тучних клітинах і базофілах.

З урахуванням ролі IL-5 у стимулюванні еозинофільного запалення було припущено, що блокада цього цитокіну може послабити запалення з високим рівнем T2. Зараз розроблені три засоби, що націлені на IL-5: меполізумаб і реслізумаб зв'язуються з IL-5, не даючи цитокіну сприяти активації еозинофілів, а бенралізумаб блокує IL-5Rα [20]. У літературі відомий перший звіт про дитину 12 років, яка отримала комбіновану анти-IgE та анти-IL5 біологічну терапію — омалізумаб і меполізумаб [25].

До речі, на сьогодні вважається, що використання еозинофілів мокротиння для моніторингу відповіді на лікування може бути більш надійним, ніж периферичних еозинофілів. Крім того, виникає питання про те, чи повинні еозинофіли бути єдиним біомаркером для визначення того, чи буде пацієнту корисний цей біологічний препарат. Потрібно ще раз переглянути важливість еозинофілів у запаленні з високим рівнем T2, існують цитокіни та ефекторні клітини, які можуть бути так само чи навіть ще важливіші, ніж еозинофіли [20].

Що стосується біологічних препаратів проти IL-13, було вивчено два препарати — лебрикізумаб і тралокінумаб. У цілому ж анти-IL-13-специфічні агенти не показали своєї ефективності в лікуванні тяжкої астми

[20, 26, 27]. З огляду на відсутність переконливих даних щодо окремих біологічних агентів анти-IL-4 та IL-13 вважалося, що, можливо, націлювання на загальний шлях між обома цитокінами може дати більший ефект. Так, дупілумаб є першим подвійним біологічним препаратом IL-4/IL-13 для лікування астми. Існують відомості, що свідчать про те, що FeNO може бути кращим біомаркером для оцінки ефективності лікування цим препаратом [20]. Серед дітей з неконтрольованою помірною та тяжкою астмою у тих, хто отримував додатково дупілумаб, було менше загострень астми та спостерігалася краща функція легенів і контроль астми, ніж у тих, хто отримував плацебо [28].

Розробка протиалармінних біологічних препаратів є однією з найбільш інноваційних у лікуванні астми на сьогодні. Тезепелумаб — це антитіло IgG2 людини, спрямоване проти TSLP, що можна вводити внутрішньовенно або підшкірно. Ця стратегія може виявитися корисною при багатьох ендотипах астми [20, 29]. Діти від 12 років та дорослі з тяжкою неконтрольованою астмою, які отримували тезепелумаб, мали менше загострень і кращу функцію легенів, контроль астми та якість життя, ніж ті, хто отримував плацебо [30].

Відомі дослідження, які розглядали анти-IL-33 агенти. Так, було показано, що етокімаб покращує симптоми, пов'язані з atopічним дерматитом та алергією до арахісу [31, 32]. Більшість результатів досліджень ефективності анти-IL-33 препаратів у лікуванні астми ще очікується. Нещодавно опубліковано дослідження анти-IL-33 агента, який називається ітепекімаб [33]. Без сумніву, потрібні ще додаткові дослідження, щоб оцінити дію анти-IL-33 агентів.

Відомі й інші дослідження, наприклад, щодо імуноглобуліноподібного лектину (Siglec) 8, що зв'язує сіалову кислоту, він є рецептором клітинної поверхні, який міститься на тучних клітинах та еозинофілах. Початкові дослідження показали, що він інгібує IgE-опосередковану активацію тучних клітин [34]. Февіпірант — пероральний антагоніст рецепторів PGD2, нещодавно розроблений для лікування астми. Однак результати досліджень щодо клінічної ефективності лікування февіпірантом є суперечливими [35–37].

У фокусі особливої уваги для оптимального застосування біологічної терапії при астмі — належне імунне ендотипування, розробка відповідних біомаркерів, визначення основного імунологічного механізму для вибору правильної таргетної терапії [20].

## Молекулярна алергологія та алерген-специфічна терапія при астмі

Молекулярним аспектам бронхіальної астми зараз приділяють велику увагу [38]. Поглиблене знання алергенних структур призвело до молекулярної компонентної діагностики, що дозволило краще зрозуміти сенсibilізацію пацієнтів та прийняти рішення щодо імунотерапії алергенами [39].

Дослідження показують, що відповідь IgE починається з мономолекулярної стадії, а потім стає полімолекулярною. Як приклад, молекулярне поширення у дітей, у яких розвивається сенсibilізація проти

кліщів домашнього пилу. Сенсibilізація починається з Der p 1, та/або Der p 2, та/або Der p 23 (молекули групи A); потім беруть участь Der p 4, Der p 5, Der p 7 і Der p 21 (молекули групи B); потім IgE до Der p 11, Der p 14, Der p 15, Der p 18 та клона 16 (молекули групи C) — «марш ABC» клішової алергії. Діти з ширшою полімолекулярною структурою сенсibilізації частіше хворіють на астму порівняно з тими, хто залишався на стадії A сенсibilізації [40]. Подібна тенденція спостерігається серед дітей з алергією на пилок трав: діти з більш широкими молекулярними структурами сенсibilізації мають значно підвищений ризик астми [41]. Крім того, раннє застосування алерген-специфічної терапії на моно- або олігомолекулярній стадії сенсibilізації може бути більш ефективним, ніж на пізніх стадіях [42].

Важливо, що компонентна молекулярна діагностика може відрізнити первинну сенсibilізацію від перекресної, тим самим дозволяючи вибрати первинне джерело сенсibilізуючого алергену для проведення терапії. Дослідження вказують, що 92 % пацієнтів з алергією на котів мають позитивні результати антитіл IgE до Fel d 1. У пацієнтів з алергією на собак 52,4 % були позитивними на Can f 1 і 57,2 % — на Can f 5. Зазначено, що алерген-специфічна терапія з екстрактами алергенів котів дає кращі клінічні результати, ніж з екстрактами алергенів собак [43–45].

GINA 2022 зазначає, що докази щодо підшкірної імунотерапії алергенами та сублінгвальної імунотерапії для пацієнтів з астмою перебувають на стадії перегляду [3]. Так, алерген-специфічна імунотерапія може бути варіантом лікування, коли алергія відіграє суттєву роль, включаючи астму з алергічним ринокон'юнктивітом [46, 47]. Алергенами, що найчастіше включаються в дослідження, були кліщі домашнього пилу та пилок трав. Немає достатніх доказів безпеки та ефективності імунотерапії алергеном у пацієнтів, чутливих до цвілі [48]. Дослідження сублінгвальної імунотерапії при сенсibilізації до кліщів домашнього пилу у пацієнтів з астмою та алергічним ринітом продемонструвало помірне зниження доз інгаляційних кортикостероїдів [49]. Отже, технології *in vitro* суттєво змінили підходи до діагностики алергії, крім того, саме молекулярно-орієнтована діагностика використовується для визначення найкращого підходу до алерген-специфічної імунотерапії [50].

## Висновки

У 2022 році переглянута Глобальна ініціатива з астми (GINA) для менеджменту, що ґрунтується на найкращій на даний час інформації та доказах. Суттєва увага приділена проблемі астми під час пандемії коронавірусної хвороби. Спостерігається тренд у лікуванні астми від загальних рекомендацій усім до практики прецизійної медицини, у фокусі особливої уваги — використання біологічних препаратів. Активно вивчаються біомаркери, наприклад імунологічне ендотипування для ідентифікації пацієнтів з певними підтипами астми, що вкрай важливо для індивідуальної таргетної терапії. Більш широке впровадження у практику можливостей молекулярної алергології з компонентною

діагностикою важливе для оптимізації проведення алерген-специфічної терапії.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Volosovets OP, Bolbot YK, Kryvopustov SP, et al. Bronchial asthma in children of Ukraine: medical and environmental parallels of morbidity and prevalence. *Medicni perspektivi*. 2020;25(3):184-191. doi:10.26641/2307-0404.2020.3.214861. (in Ukrainian).
2. Zaikov SV, Bogomolov FT, Gumeniuk GL. Evolution of GINA guidelines. Practical aspects of asthma management through the prism of clinical trials. *Ukr Pulmonol J*. 2022;(1):6-14. doi:10.31215/2306-4927-2022-30-1-6-14. (in Ukrainian).
3. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022*. Fontana, WI: GINA; 2022. 223 p.
4. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
5. Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y. Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Feb;9(2):693-701. doi:10.1016/j.jaip.2020.11.054.
6. Davies GA, Alsallakh MA, Sivakumaran S, et al. Impact of COVID-19 lockdown on emergency asthma admissions and deaths: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *Thorax*. 2021 Sep;76(9):867-873. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216380.
7. Hou H, Xu J, Li Y, Wang Y, Yang H. The association of asthma with COVID-19 mortality: an updated meta-analysis based on adjusted effect estimates. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Nov;9(11):3944-3968.e5. doi:10.1016/j.jaip.2021.08.016.
8. Shi T, Pan J, Katikireddi SV, et al. Risk of COVID-19 hospital admission among children aged 5-17 years with asthma in Scotland: a national incident cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022 Feb;10(2):191-198. doi:10.1016/S2213-2600(21)00491-4.
9. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul;9(7):699-711. doi:10.1016/S2213-2600(21)00013-8.
10. Brindisi G, Zicari AM, Parisi GF, et al. Prevalence of COVID-19 in children affected by allergic rhinoconjunctivitis and asthma: results from the second "SIAIP rhinosinusitis and conjunctivitis committee" survey. *Ital J Pediatr*. 2022 Jan 6;48(1):1. doi:10.1186/s13052-021-01198-y.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available from: <https://www.cdc.gov/>.
12. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol*. 2020 Feb;42(1):61-74. doi:10.1007/s00281-020-00781-5.
13. Bergauer A, Sopel N, Krof B, et al. IFN- $\alpha$ /IFN- $\lambda$  responses to respiratory viruses in paediatric asthma. *Eur Respir J*. 2017 Feb 2;49(2):1600969. doi:10.1183/13993003.00969-2016.
14. Rao S, Hurst JH, Zhao C, et al. Asthma and the Risk of SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2022 Jun 1;149(6):e2021056164. doi:10.1542/peds.2021-056164.

15. Kannejad Z, Alyasin S, Esmailzadeh H, Nabavizadeh H, Amin R. Asthma and COVID-19 pandemic: focused on the eosinophil count and ACE2 expression. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021 Sep 10. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.233.
16. Eggert LE, He Z, Collins W, et al. Asthma phenotypes, associated comorbidities, and long-term symptoms in COVID-19. *Allergy.* 2022 Jan;77(1):173-185. doi:10.1111/all.14972.
17. Adir Y, Saliba W, Beurnier A, Humbert M. Asthma and COVID-19: an update. *Eur Respir Rev.* 2021 Dec 15;30(162):210152. doi:10.1183/16000617.0152-2021.
18. Virant FS, Randolph C, Nanda A, et al. Pulmonary Procedures During the COVID-19 Pandemic: A Work Group Report of the AAAAI Asthma Diagnosis and Treatment (ADT) Interest Section. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Jun;10(6):1474-1484. doi:10.1016/j.jaip.2022.02.044.
19. Heffler E, Blasi F, Latorre M, et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 May-Jun;7(5):1462-1468. doi:10.1016/j.jaip.2018.10.016.
20. Salter B, Lacy P, Mukherjee M. Biologics in Asthma: A Molecular Perspective to Precision Medicine. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 19;12:793409. doi:10.3389/fphar.2021.793409.
21. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2021 May 13;384(19):1800-1809. doi:10.1056/NEJMoa2034975.
22. Kelsen SG, Agache IO, Soong W, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Sep;148(3):790-798. doi:10.1016/j.jaci.2021.03.044.
23. FDA approves Tezspire™ (Tezepelumab-Ekko) in the US for severe asthma. Available from: <https://www.multivu.com/players/English/8812852-amgen-fda-approval-tezepelumab-severe-asthma-inflammation/>.
24. Mukherjee M, Kjarsgaard M, Radford K, et al. Omalizumab in patients with severe asthma and persistent sputum eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019 Apr 3;15:21. doi:10.1186/s13223-019-0337-2.
25. Fox HM, Rotolo SM. Combination Anti-IgE and Anti-IL5 Therapy in a Pediatric Patient With Severe Persistent Asthma. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(3):306-310. doi:10.5863/1551-6776-26.3.306.
26. Panettieri RA Jr, Sjöbring U, Péterffy A, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med.* 2018 Jul;6(7):511-525. doi:10.1016/S2213-2600(18)30184-X.
27. Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2018 Jul;6(7):499-510. doi:10.1016/S2213-2600(18)30201-7.
28. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):2230-2240. doi:10.1056/NEJMoa2106567.
29. Sverrild A, Hansen S, Hvidtfeldt M, et al. The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). *Eur Respir J.* 2021 Dec 31;59(1):2101296. doi:10.1183/13993003.01296-2021.
30. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2021 May 13;384(19):1800-1809. doi:10.1056/NEJMoa2034975.
31. Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med.* 2019 Oct 23;11(515):eaax2945. doi:10.1126/scitranslmed.aax2945.
32. Chinthrajah S, Cao S, Liu C, et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight.* 2019 Nov 14;4(22):e131347. doi:10.1172/jci.insight.131347.
33. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2021 Oct 28;385(18):1656-1668. doi:10.1056/NEJMoa2024257.
34. Levine H, Tauber J, Nguyen Q, et al. Phase 1b Study of AK002, an Anti-Siglec-8 Monoclonal Antibody, in Patients with Severe Allergic Conjunctivitis (KRONOS Study). *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;145(2):AB185. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.323.
35. Erpenbeck VJ, Popov TA, Miller D, et al. The oral CRTh2 antagonist QAW039 (fevipiprant): A phase II study in uncontrolled allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016 Aug;39:54-63. doi:10.1016/j.pupt.2016.06.005.
36. Castro M, Kerwin E, Miller D, et al. Efficacy and safety of fevipiprant in patients with uncontrolled asthma: Two replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials (ZEAL-1 and ZEAL-2). *EclinicalMedicine.* 2021 Apr 25;35:100847. doi:10.1016/j.eclim.2021.
37. Yang D, Guo X, Liu T, Li Y, Du Z, Liu C. Efficacy and Safety of Prostaglandin D2 Receptor 2 Antagonism with Fevipiprant for Patients with Asthma: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021 Aug 13;21(7):39. doi:10.1007/s11882-021-01017-8.
38. Cazzola M, Matera MG. Molecular aspects of asthma. *Mol Aspects Med.* 2022 Jun;85:101087. doi:10.1016/j.mam.2022.101087.
39. Barber D, Diaz-Perales A, Escribese MM, et al. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy.* 2021 Dec;76(12):3642-3658. doi:10.1111/all.14969.
40. Posa D, Perna S, Resch Y, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Feb;139(2):541-549.e8. doi:10.1016/j.jaci.2016.08.014.
41. Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prospero MCF. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Dec;136(6):1645-1652.e8. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.041.
42. Matricardi PM. Allergen-specific immunoprophylaxis: toward secondary prevention of allergic rhinitis? *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Feb;25(1):15-18. doi:10.1111/pai.12200.
43. Uriarte SA, Grönlund H, Wintersand A, Bronge J, Sastre J. Clinical and Immunologic Changes due to Subcutaneous Immunotherapy With Cat and Dog Extracts Using an Ultrarush Up-Dosing Phase: A Real-Life Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022 Apr 19;32(2):133-140. doi:10.18176/jiaci.0656.
44. Uriarte SA, Sastre J. Subcutaneous Immunotherapy With High-Dose Cat and Dog Extracts: A Real-life Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(3):169-174. doi:10.18176/jiaci.0415.
45. Uriarte S, Sastre J. Safety of an Ultrarush (4 Hours) Subcutaneous Immunotherapy Schedule With Cat and Dog Extracts Using an

*Infusion Pump. J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018 Dec;28(6):430-432. doi:10.18176/jiaci.0307.

46. Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy in the Treatment of Pediatric Asthma: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2018 May;141(5):e20173833. doi:10.1542/peds.2017-3833.

47. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA.* 2013 Mar 27;309(12):1278-1288. doi:10.1001/jama.2013.2049.

48. Di Bona D, Frisenda F, Albanesi M, Di Lorenzo G, Caiaffa MF, Macchia L. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: A systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2018 Nov;48(11):1391-1401. doi:10.1111/cea.13242.

49. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Sep;134(3):568-575.e7. doi:10.1016/j.jaci.2014.03.019.

50. Melioli G, Savi E, Crivellaro MA, Passalacqua G. Potential of molecular based diagnostics and its impact on allergen immunotherapy. *Asthma Res Pract.* 2016 Jun 2;2:9. doi:10.1186/s40733-016-0024-8.

Отримано/Received 17.04.2022

Рецензовано/Revised 29.04.2022

Прийнято до друку/Accepted 04.05.2022 ■

#### Information about authors

Yurii Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8066-9369

Aleksandr Abaturv, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-6291-5386.

Halyna Beketova, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Pediatric and Adolescent Diseases, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8400-4580

Valentyna Berezenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iv\_berezenko@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-3777-5251

Tetiana Pochynok, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tvpochynok@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0802-2071

Alina Churylina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: alina7887k@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3130-2178.

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Yu. V. Marushko<sup>1</sup>, O. E. Abaturv<sup>2</sup>, G. V. Beketova<sup>3</sup>, V. S. Berezenko<sup>1</sup>, T. V. Pochynok<sup>1</sup>, A. V. Churylina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>3</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### New views on the diagnosis and treatment of asthma in children

**Abstract.** The medical and social significance of the problem of asthma in childhood is extremely high. Global Initiative for Asthma (GINA) for the management of this disease has been known since 1993, based on the best information available to date. Global Initiative for Asthma has now been updated — the 2022 GINA revision. GINA 2022, in particular, considers the use of a single inhaler (inhaled glucocorticoid and formoterol) both to relieve symptoms and to provide basic therapy, emphasizes the importance of having a written plan of action for asthma. Today, children with asthma are thought to have a similar risk of contracting SARS-CoV-2 as children without asthma. In the context of a coronavirus pandemic, it is essential for asthma patients to continue their proper treatment with good control of clinical symptoms. A new aspect is that when COVID-19 is confirmed or suspected, the use of nebulizers should be avoided where possible due to the risk of transmitting the infection to other patients, family members and healthcare professionals. Although spirometry monitoring is indeed an important tool,

in a pandemic it is recommended to limit it to patients in whom the results of this study may affect treatment. It is important to follow the recommendations of infection control, take precautions to reduce the risk of infection. Recent developments in asthma treatment strategies offer biological drugs as an alternative. Monoclonal antibodies, drugs targeting IgE-dependent mechanisms, IL-5, IL-4, IL-13, IL-33, anti-alarmin agents, etc. are considered. The focus of special attention in the optimal use of biological therapy for asthma is proper immune endotyping, development of appropriate biomarkers, determination of the main immunological mechanism for choosing the right targeted therapy. Much attention is now being paid to the molecular aspects of asthma. In-depth knowledge of allergenic structures has led to molecular component diagnostics, which has led to a better understanding of patient sensitization. Molecular-oriented diagnostics is used to determine the best approach to allergen-specific immunotherapy.

**Keywords:** asthma; diagnosis; children; treatment