18+

ISSN 1727-2378 (Print)
ISSN 2713-2994 (Online)
journaldoctor.ru

DOCTOR.RU
PEDIATRICS

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 3 (2021)

E.G. FURMAN

For an interview with an associate member of the Russian Academy of Science, Vice Principal for Science and Head of Departmental and Hospital Paediatrics at Perm State Medical University named after Academician E. A. Vagner
see pages 4–5

Фурман Евгений Григорьевич

Интервью с член-корреспондентом РАН, заведующим кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера
читайте на с. 4–5

Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 20, № 3 (2021)

BY-NC-ND

«...очень важно, пока окончательно не верифицирован диагноз астмы, оценивать риск ее развития с помощью объективных шкал и индексов...»

Фурман Евгений Григорьевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, проректор по научной деятельности и заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.
Опубликовал 135 печатных работ, 4 монографии, автор 5 патентов на изобретения.
Член Союза педиатров России, Российского респираторного общества, Российского респираторного педиатрического общества, Европейского респираторного общества (European Respiratory Society), Американского торакального общества (American Thoracic Society).
Награжден почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ.

— Уважаемый Евгений Григорьевич, сейчас обсуждаются причины тропизма коронавирусной инфекции COVID-19 к дыхательной системе человека. В чем сходство и различия поражения у детей и взрослых?

— Дети реже болеют COVID-19, им реже требуется госпитализация, заболевание у них протекает легче, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения. Новая коронавирусная инфекция встречается у детей всех возрастов, описаны случаи инфицирования новорожденных от матерей. Часто она у детей протекает бессимптомно, иногда с изолированной лихорадкой, могут быть проявления острого респираторного заболевания с симптомами поражения верхних дыхательных путей, в ряде случаев развивается пневмония.

У детей первого года заболевание иногда протекает тяжелее. А в подростковом периоде COVID-19 может протекать и в виде тяжелого поражения легких — интерстициопатии. Отличительной особенностью является возможность развития мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с COVID-19. Чаще при этом синдроме отмечались лихорадка, желудочно-кишечные симптомы и симптомы, характерные для болезни Кавасаки.

— Какова роль вирусных инфекций в развитии синдрома бронхиальной обструкции (СБО), бронхиальной астмы (БА) у детей?

— Большинство эпизодов СБО у детей дошкольного возраста связаны с острой респираторной инфекцией, главным образом риновирусной, а в раннем возрасте — с респираторно-синцитиальным вирусом и некоторыми другими. Более чем в 80% случаев острого СБО методом ПЦР обнаруживается один или несколько респираторных вирусов. Чаще других эпизоды связаны с риновирусами, аденовирусами, бокавирусами, респираторно-синцитиальным вирусом и рядом других. Предварительные результаты исследований указывают на то, что вирус SARS-CoV-2 не стал причиной ежегодного роста числа эпизодов обструктивных бронхитов и обострений астмы.

В исследовании COPSAC установлено, что наличие БА у ребенка в 7 лет прямо связано с количеством респираторных вирусных эпизодов в первые годы жизни. Интересно, что не только вирусы, но и бактерии носоглотки ребенка могут выступать в качестве маркеров-предикторов рецидивирующего течения СБО. Если в носоглотке неоднократно обнаруживаются бактерии родов *Granulicatella* и *Prevotella*, это может рассматриваться как «защита» против нового СБО, а выявление в носоглотке бактерий рода *Neisseria*, наоборот, предрасполагает к повторению СБО.

Что касается пациентов с БА, то они подвержены риску более тяжелых исходов при респираторных вирусных заболеваниях. Обнаружено, что у многих больных снижена и/или замедлена реакция врожденного противовирусного иммунитета с дефицитом иммунного ответа, ассоциированного с интерферонами легких (ИФН-α, ИФН-β и ИФН-λ). Дефицит ИФН-λ связан с более тяжелыми обострениями астмы.

Необходимо учитывать, что при плохом контроле БА тяжесть обострения, вызванного вирусом, резко возрастает. В частности, вирусная инфекция у детей с обострением астмы ассоциируется со снижением терапевтического ответа на β2-агонисты в течение 24 часов от начала клинических проявлений ОРВИ. Исследование случаев фатальной астмы у детей и подростков в Финляндии выявило симптомы острой респираторной инфекции у 75% пациентов. В связи с этим продолжение применения лекарств от астмы, особенно ингаляционных кортикостероидов (ИКС), в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции является важным принципом, поддержанным Global Initiative for Asthma (GINA) и многими другими профессиональными медицинскими обществами.

Интересно, что, согласно результатам исследования STOIC (STerOids in COVID-19), ИКС способны снизить частоту осложнений заболевания COVID-19 не только у пациентов с БА, но и у всех остальных больных.

— В чем особенности диагностики, мониторинга и контроля БА у детей?

— Здесь существует несколько диагностических трудностей. Во-первых, необходимо наблюдать за состоянием ребенка, особенно дошкольного возраста, в первую очередь за повторениями СБО. Следует также установить причину и провести дифференциальную диагностику рецидивирующего СБО, осуществить инструментальное обследование в условиях ограниченного

набора методов оценки функции внешнего дыхания (ФВД) у маленьких детей. Особого диагностического подхода требуют дети младше 24 месяцев со стойкими свистящими хрипами/СБО без ответа на терапию бронхолитическими препаратами, ингаляционными и системными кортикостероидами. В этом случае нужно провести фибробронхоскопию, обследование для исключения хронической аспирации и микробиологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа.

С 3-летнего возраста можно производить диагностику неоднородности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании.

Как показывают недавние работы (когортное исследование CHILD и исследование Urban Environment and Childhood Asthma), у детей до 5 лет можно выделить около пяти фенотипов СБО, но только два среди них имеют сильную связь с формированием БА у детей в 5 лет. Поэтому очень важно, пока окончательно не верифицирован диагноз астмы, оценивать риск ее развития с помощью объективных шкал и индексов, выявлять атопию и обращать внимание на эозинофилию. Самым известным и простым является индекс API (астма-предиктивный индекс). Вообще, младший возраст сам по себе может рассматриваться как один из факторов риска обострения БА. Имеются и другие факторы риска. Доказано, например, что дефицит витамина D увеличивает риск и тяжесть СБО.

Принципы мониторинга и контроля астмы у детей аналогичны таковым в старших возрастных группах при ограничении числа инструментов контроля, главным образом ФВД. Для контроля заболевания у детей до 6 лет следует отдавать предпочтение ИКС, доставляемым через небулайзер, в связи с невозможностью или трудностями соблюдения техники ингаляций с помощью других устройств. Ряд российских и международных экспертов согласились с тем, что небулайзерную терапию у детей с астмой следует продолжать и во время пандемии, но с осторожностью и с соблюдением соответствующих мер безопасности. Международный онлайн-консультативный совет экспертов по небулайзерной терапии отметил, что существует очевидная медицинская потребность в применении небулайзера у детей с астмой, если они не могут использовать дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) со спейсером, если у них ухудшается контроль заболевания при использовании ДАИ со спейсером и при тяжелых обострениях/с респираторным дистресс-синдромом.

— Что нового появилось в клинических рекомендациях по лечению БА? Какие современные достижения клинической фармакологии позволяют улучшить качество жизни детей с ней?

— Основные изменения в клинических рекомендациях касаются трех позиций: лечения легкой астмы, персонализированного подхода с учетом фено- и эндотипа астмы, таргетной терапии тяжелой астмы биологическими препаратами.

Важно объективными методами оценивать приверженность к терапии.

Пересмотрена концепция терапии легкой астмы, в том числе у детей. Эксперты GINA больше не рекомендуют ее лечение только короткодействующими β2-агонистами, теперь все пациенты должны получать противовоспалительную терапию. Исследование ASIST показало, что назначение ИКС детям с легкой астмой по мере необходимости обеспечивает контроль заболевания и частоту событий, сопоставимую с таковой при ежедневном применении ИКС. При этом среднемесячная доза ИКС в 3 раза меньше, чем при ежедневном назначении.

У детей и подростков с тяжелой астмой стала шире рекомендоваться биологическая терапия с использованием различных моноклональных антител к различным биомолекулам и их рецепторам: IgE, ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5. Появляются новые терапевтические мишени для биологической терапии БА, например тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP); изучаются терапевтические эффекты мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

— Насколько применимо в широкой клинической практике лечение незрелых легких у недоношенных детей с помощью МСК?

— Мы вместе с к. м. н. Е.А. Жданович изучили посвященные этому публикации, и вот что нам удалось понять. МСК могут модулировать иммунный ответ, способствуют ангиогенезу и улучшают регенерацию тканей при возникновении разнообразных травм у детей, рожденных глубоко недоношенными. Эти свойства делают МСК привлекательным терапевтическим инструментом в регенеративной медицине. МСК на животных моделях вводили внутривенно, интратрахеального, позже внутрибрюшинно и даже интраназально. При этом значимо снижались уровни медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и ФНО-α, а также экспрессия ангиотензина II, рецептора ангиотензина II типа 1 и ангиотензинпревращающего фермента, которые участвуют в развитии бронхолегочной дисплазии (БЛД). МСК также улучшили альвеолярную структуру и ангиогенез, ослабляя фиброз и воспаление в легких и повышая переносимость физических нагрузок в животных моделях БЛД.

Первоначально считалось, что МСК дифференцируют и заселяют поврежденные участки тканеспецифичными фенотипами клеток, но вскоре стало очевидно, что наблюдаемые терапевтические эффекты были опосредованы с помощью паракринных сигналов, регулирующих иммунный ответ, противодействуя апоптозу, ограничивая фиброгенез, стимулируя эндогенные стволовые клетки.

За последнее десятилетие накопились доказательства того, что такие сигналы передаются в основном различными мембранными везикулами, включая экзосомы и микровезикулы, которые вместе известны как внеклеточные везикулы, представляющие собой сложные биологические структуры, секретируемые всеми типами клеток. Эти везикулы могут влиять как на метаболизм, так и на фенотип клетки-мишени, доставляя ей груз из белков, матричной РНК, ДНК и даже митохондрий. Иммуномодулирующий и прорегенеративный эффект везикул, полученных из МСК, подтвержден *in vitro* и на животных, но механизм их действия остается во многом загадкой.

Часть их терапевтического эффекта, по-видимому, опосредована ФНО-α-стимулированным геном 6 и VEGF. С другой стороны, лечение КС-МСК приводит к плейотропному воздействию на гены, связанные с воспалением, вызванным гипероксией и иммунным ответом.

Везикулы, изолированные из МСК-кондиционированных сред, оказывают терапевтическое действие в экспериментальных моделях БЛД независимо от пути введения. Поскольку везикулы — неживые клетки, они несут низкий риск туморогенеза или эктопической колонизации. Среди преимуществ кондиционированных сред следует отметить то, что они дешевле и ими легче управлять. Однако на сегодня не хватает знаний по их биораспределению и взаимодействию с клетками-мишенями.

Специально для Доктор.Ру
Елисова О.В.