

## «...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, располагает 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- $\alpha$ , ИФН- $\beta$  и ИФН- $\lambda$ ). Дефицит ИФН- $\lambda$  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  $\beta_2$ -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 заболе-

вания 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 β<sub>2</sub>-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 лимфопозитин (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, интратрахеально, 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 b 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.