



Вирусиндуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика

С.В. Царев

Адрес для переписки: Сергей Владимирович Царев, sw-tsarev@yandex.ru

В статье показана роль респираторной вирусной инфекции у больных бронхиальной астмой: эпидемиология вирусиндуцированной астмы, патогенетические механизмы, тактика лечения. Представлены данные о месте и роли антилейкотриеновых препаратов в лечении вирусиндуцированной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, респираторные вирусы, антилейкотриеновые препараты

Респираторная вирусная инфекция является одним из основных факторов, способных вызывать обструкцию дыхательных путей, и может быть как триггером обострения бронхиальной астмы (БА), так и этиологическим фактором, формирующим БА у предрасположенных к ней людей.

По данным эпидемиологических исследований, 75–80% обострений БА связаны с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). В 89% случаев вирусная инфекция у больного астмой вызывает ее обострение [1]. То есть из десяти пациентов с астмой, заболевших респираторной вирусной инфекцией, у девяти усиливаются симптомы астмы. Существует корреляция (особенно выражена у детей) между сезонным подъемом заболеваемости ОРВИ и частотой госпитализаций в связи с обос-

трением БА [2]. Более чем у 40% детей от четырех до 12 лет, страдавших БА, через восемь недель после ОРВИ сохранялась РНК риновируса. Речь идет о детях, у которых приступы астмы носили более тяжелый характер [3]. Кроме того, установлена связь между летальными обострениями астмы и респираторной вирусной инфекцией [4].

На фоне риновирусной инфекции ухудшаются показатели функции внешнего дыхания, повышается уровень эозинофилов в крови и эозинофильная инфильтрация слизистой бронхов [5]. Респираторная вирусная инфекция может способствовать развитию сенсibilизации. В то же время дети и подростки, страдающие аллергическими заболеваниями, склонны к частым острым респираторным заболеваниям. При этом спектр возбудителей ОРВИ у пациен-

тов с аллергической патологией значительно шире и ассоциации вирусов более разнообразны, чем у детей без аллергии [6].

В 2008 г. эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergology and Clinical Immunology – EAACI) и Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergology, Asthma and Immunology – AAAAI) предложили выделять четыре фенотипа БА у детей старше двух лет – аллергически индуцированную, вирусиндуцированную, астму физического напряжения и неопределенную астму. В частности, вирусиндуцированную называют астму, связанную с респираторной вирусной инфекцией. Вместе с тем необходимо понимать, что подобное деление условно, ОРВИ может вызвать обострение при любой форме астмы. В клинической практике нередки ситуации, когда у ребенка с атопией (аллергическим ринитом или атопическим дерматитом либо латентной бытовой сенсibilизацией) первый приступ удушья возникает на фоне вирусной инфекции. Впоследствии, в ближайший год или несколько лет, обострения астмы возникают только на фоне ОРВИ. В таких случаях, особенно



когда не проведено аллергологическое обследование, у врача складывается впечатление, что это тип астмы, который ранее называли инфекционно-аллергическим или инфекционно-зависимым. Как следствие – неправильный выбор тактики ведения пациента.

Свистящее дыхание способны вызывать различные вирусы: респираторно-синцициальный вирус (РСВ), риновирусы, вирусы гриппа А и В, аденовирусы, вирусы парагриппа, коронавирусы, энтеровирусы и др. Как правило, у взрослых и детей старшего возраста причиной бронхиальной обструкции становятся риновирусы – вирусы семейства *Picornaviridae* [7]. У детей младшего возраста основную роль в возникновении обструкции играет РСВ – РНК-вирус семейства *Paramixoviridae* [8]. Клинические проявления зависят от возраста, факторов риска и типа респираторного вируса (см. таблицу). Результаты крупного проспективного исследования [9] показали, что бронхит, вызываемый РСВ, является самым существенным фактором риска развития не только астмы, но и атопии у детей в возрасте до трех лет. Обструкция у детей раннего возраста, спровоцированная РСВ, при повторном инфицировании не у всех вызывает свистящие хрипы, тем не менее рассматривается как фактор риска возникновения астмы. Риск максимален при отягощенном аллергологическом семейном анамнезе и генетической предрасположенности к БА. Однако РСВ провоцирует формирование астмы и в отсутствие атопии [10].

В тех случаях, когда БА дебютирует после респираторно-синцициальной вирусной инфекции, можно выделить дополнительные предрасполагающие факторы: курение матери, наличие у нее БА, повышенный уровень общего иммуноглобулина (Ig) E в сыворотке крови [11].

Патогенетические механизмы

Эксперты Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) определили наиболее значимые факторы, способствующие развитию вирусиндуцированной БА:

- генетические особенности, детерминирующие восприимчивость организма к тяжелым вирусным инфекциям;
- нарушения во врожденном и адаптивном иммунном ответе на вирусную инфекцию [12].

В частности, наблюдается дефицит продукции эпителиальными клетками антивирусных интерферонов (ИФН) 1-го типа – ИФН-альфа и ИФН-бета. Клетки астматических пациентов продуцируют в 2,5 раза меньше ИФН-бета. Имеет также место дефицит ИФН 3-го типа – ИФН-лямбда.

Перечислим основные непосредственные механизмы обострения БА на фоне вирусной инфекции:

- увеличение гиперреактивности дыхательных путей;
- неспецифические и специфические иммунные механизмы. На фоне ОРВИ наблюдается усиление сенсибилизации к ингаляционным неинфекционным аллергенам, а также образование специфических противовирусных IgE. Уровень общего IgE при ОРВИ возрастает у пациентов с атопией и не изменяется

у лиц, не страдающих атопическими заболеваниями [13]. В ряде случаев можно выявить только местное повышение концентрации IgE в назофарингеальных смывах и бронхоальвеолярном лаваже. Респираторные вирусные инфекции способны усиливать реакции гиперчувствительности как замедленного, так и немедленного типа в ответ на аллергенную стимуляцию;

- нарушение нейрорегуляторных механизмов: повышение активности парасимпатической нервной системы за счет снижения функциональной активности M_2 -рецепторов и M_2 -независимых факторов, увеличение высвобождения нейропептидов, снижение уровня нейтральной эндопептидазы, снижение продукции NO;
- структурно-механические изменения стенки бронхов (утолщение бронхиальной стенки, заполнение просвета мелких бронхов слизью, клеточным детритом).

Все указанные механизмы в большинстве случаев взаимосвязаны. Увеличение уровня гиперреактивности бронхов при респираторной вирусной инфекции – основной фактор, приводящий к бронхообструкции. Гиперреактивность обычно развивается и у здоровых людей во время острой инфекции [14] и усиливается не только на фоне непосредственного влияния вируса, но и в результате аллергического воспаления, индуцированного ОРВИ.

В.И. Пыцкий считает, что роль вирусной, особенно респираторно-синцициальной, инфекции в раннем детском возрасте скорее

Таблица. Зависимость клинических проявлений от возраста, факторов риска и типа вируса

Возрастная группа	Вирус	Факторы риска	Клинические проявления
Младенцы	Респираторно-синцициальный вирус, вирусы парагриппа	Нет	ОРВИ
		Снижение легочной функции, пассивное курение	Бронхиолит
Дети и взрослые	Риновирус и др.	Нет	ОРВИ
		Бронхиальная астма	Обострение бронхиальной астмы



всего сводится к «отбору» и подготовке к развитию БА у детей с генетически детерминированной гиперреактивностью бронхов. Если не найдется подходящего причинно-значимого фактора или условий для реализации его действия, имеющаяся гиперреактивность будет существовать без прогрессирования в БА [15].

В настоящее время особое значение при формировании сенсibilизации придается гистогематическим барьерам, в частности нарушению барьерной функции слизистых оболочек различного генеза [16]. По мнению И.С. Гущина, состояние гистогематических барьеров, а именно кожи и слизистых оболочек, считается фактором, «делающим ненужным или, напротив, вынуждающим отреагировать аллергическим ответом». В связи с этим роль вирусной инфекции при формировании респираторной сенсibilизации может быть одной из главных. Эпителиальные клетки дыхательных путей – первая мишень респираторной вирусной инфекции. Известно выраженное цитопатическое действие на эпителий, оказываемое вирусами гриппа и РСВ, что приводит к функциональным изменениям как самого эпителия, так и дыхательной мускулатуры. Кроме того, вследствие повреждения эпителия бронхов обнажаются окончания нервных волокон, которые под действием поллютантов и воспалительных медиаторов выделяют бронхоконстрикторные нейропептиды.

Естественно, роль дыхательного эпителия не сводится только к функции механического барьера. Эти клетки играют центральную роль в вирусной модуляции воспалительного процесса при БА, прежде всего через выход разнообразных цитокинов, хемокинов и факторов роста. В сочетании с аллергеном респираторная вирусная инфекция усиливает степень воспаления дыхательных путей.

В воспалении нижних дыхательных путей, ассоциирован-

ном с риновирусной инфекцией, участвуют эозинофилы [15]. У больных астмой эозинофилия, развивающаяся на фоне ОРВИ, сохраняется и в периоде реконвалесценции [14, 17]. Активация эозинофилов респираторным вирусом приводит к значительному выбросу медиаторов, в том числе липооксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты – лейкотриенов (LT). Способностью активировать эозинофилы, а также увеличивать уровень LTC₄ в назальном секрете больных астмой обладают риновирус и РСВ [18, 19]. В то же время повышение уровня эозинофилов после аллергенной провокации у больных астмой намного существеннее, чем при вирусиндуцированном обострении. Респираторная вирусная инфекция способствует большему притоку в дыхательные пути нейтрофилов и характеризуется нейтрофильной инфильтрацией в сочетании с дегрануляцией эозинофилов [1], то есть приводит к смешанному, эозинофильно-нейтрофильному воспалению.

Лечебная тактика

Лечение вирусиндуцированного обострения БА можно разделить на два основных направления – лечение респираторной вирусной инфекции и противоастматическую терапию.

Специфических противовирусных препаратов, влияющих на респираторные вирусы, таких как ацикловир при герпетической инфекции, в настоящее время нет. Как правило, лечение вирусной инфекции заключается в создании оптимальных условий больному, его иммунной системе для естественного выздоровления. У каждого пациента и врача есть собственный набор домашних средств для лечения ОРВИ (теплое питье, чай с малиной и т.д.). При необходимости используются жаропонижающие средства. Но не следует забывать, что в случае «аспириновой» астмы или при сочетании астмы и полипозного риносинусита прием входящих в набор

домашних средств нестероидных противовоспалительных препаратов, равно как и природных салицилатов, противопоказан. Надо также учитывать, что ОРВИ протекает у больного с хронической респираторной патологией (бронхиальной астмой), поэтому в некоторых ситуациях возможно применение противовирусных препаратов, иммуномодуляторов, антибактериальных средств (при развитии вторичной бактериальной инфекции).

Лечение бронхиальной астмы исходя из степени ее тяжести и клинических рекомендаций и стандартов лечения (базисная терапия, бронхолитическая, муколитическая) в большинстве случаев предусматривает повышение дозы базисного препарата (если базисная терапия проводилась до ОРВИ) либо использование более эффективного средства базисной терапии.

В настоящее время самым эффективным средством базисной противовоспалительной терапии, входящим в стандарты лечения БА, признаны глюкокортикостероиды (ГКС). Однако однозначных данных о том, что адекватная базисная терапия способна предотвратить вирусиндуцированное обострение астмы, нет. В Клиническом руководстве по ведению больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей ERS и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease – ESCMID) сказано, что не существует доказательств эффективности регулярного приема каких-либо препаратов с целью предотвращения эпизодов вирусной бронхообструкции. Не указано и на то, что лечение обычной ОРВИ антибиотиками или противовирусными препаратами не предотвращает инфекцию нижних дыхательных путей.

Как показали результаты исследований, применение будесонида в основной группе пациентов уменьшало выраженность свис-



тящихся хрипов в дневное и ночное время по сравнению с контрольной группой, но различия были незначительны [20]. Терапия будесонидом в течение четырех месяцев не предотвращала развитие эпизодов свистящих хрипов в большей степени, чем плацебо [21].

Аналогичные данные получены для беклометазона дипропионата. По сравнению с плацебо беклометазона дипропионат улучшал легочные показатели, но не показывал клинически значимого преимущества у детей школьного возраста при вирусиндуцированном обострении БА [22].

В другом исследовании беклометазона дипропионат по сравнению с тербуталином у детей дошкольного возраста более существенно снижал выраженность дневных и ночных симптомов. Однако длительность сохранения симптомов и потребность в бронхолитической терапии при назначении беклометазона существенно не изменились [23].

Вместе с тем у некоторых пациентов антилейкотриеновые препараты более эффективны (в отношении улучшения спирометрических показателей и контроля БА), чем ингаляционные ГКС [24].

Кроме того, в 2010 г. эксперты GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по лечению и профилактике БА), анализируя недостаточную эффективность ступенчатого подхода к терапии у ряда больных, выделили два основных фенотипа БА – с эозинофильным (ИГКС эффективны) и нейтрофильным (ИГКС менее эффективны) воспалением. Как уже отмечалось, при вирусиндуцированном обостре-

нии имеет место нейтрофильный компонент воспаления. По данным исследования *in vitro*, монтелукаст (блокатор LT-рецепторов) может влиять на нейтрофильное воспаление по механизму, не связанному с блокадой цистеиниловых LT-рецепторов, – за счет неспецифического ингибирования циклических нуклеотидных фосфодиэстераз, результатом которого является цАМФ-зависимое подавление провоспалительной активности нейтрофилов [25].

Все это говорит о том, что в лечении вирусиндуцированной астмы антилейкотриеновые препараты играют существенную роль. Наиболее удобным и часто используемым считается монтелукаст. Его можно использовать как альтернативу ингаляционным ГКС (иГКС) при нетяжелых формах астмы, а также как дополнительное средство базисной терапии к иГКС (такая комбинация позволяет уменьшить необходимую дозу ГКС). Кроме того, монтелукаст показан при стероидофобии. Поскольку препарат принимается перорально, его могут использовать пациенты, не способные пользоваться ингалятором.

Клиническая эффективность препарата Синглон

Дженериком с доказанной биоэквивалентностью оригинальному монтелукасту является Синглон (компания-производитель «Гедеон Рихтер», Венгрия). Препарат используется один раз в сутки: у детей от двух до пяти лет жевательные таблетки в дозе 4 мг, у детей 6–14 лет – также жевательные таблетки в дозе 5 мг, у подростков с 15 лет и у взрослых – в дозе 10 мг.

Эффективность Синглona была изучена в рандомизированном проспективном трехмесячном исследовании у 30 взрослых пациентов со среднетяжелым течением бронхиальной астмы [26]. Пациентам основной группы к стандартной базисной потивоастматической терапии (иГКС + бета-2-агонист длительного действия) добавляли Синглон 10 мг/сут. При сравнении с пациентами контрольной группы (только стандартная базисная терапия) отмечалось уменьшение частоты обострений астмы, увеличение продолжительности межприступного периода, а также снижение суточных колебаний пиковой скорости воздушного потока.

В педиатрической практике клиническая эффективность Синглona исследована у 250 детей с острым обструктивным бронхитом и БА в остром периоде [27]. Основную группу составляли 115 детей, принимавших Синглон. В контрольную группу были включены 135 пациентов, получавших терапию бета-2-агонистами. На фоне применения препарата Синглон в 87% случаев при обструктивном бронхите и в 67% случаев при астме сократилось количество используемых медикаментов. Эффективность Синглona, подтвержденная данными физикального обследования, лабораторными и спирометрическими показателями, при БА составила 83%. Отмечалась хорошая переносимость и безопасность препарата (общее количество побочных эффектов менее 2%). Таким образом, препарат Синглон можно рекомендовать в составе терапии БА у детей и взрослых. 🍌

Литература

1. Wark P.A., Johnston S.L., Moric I. et al. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 19. № 1. P. 68–75.
2. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. et al. The relationship between upper respiratory infections and hospi-

- tal admissions for asthma: a time-trend analysis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. Vol. 154. № 3. Pt. 1. P. 654–660.
3. Kling S., Donniger H., Williams Z. et al. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children // Clin. Exp. Allergy. 2005. Vol. 35. № 5. P. 672–678.
4. Campbell M.J., Holgate S.T., Johnston S.L. Trends in asthma mortality. Data on seasonality of deaths due to asthma were omitted from paper but editorial's author did not know // BMJ. 1997. Vol. 315. № 7114. P. 1012.



5. Leigh R., Oyelusi W., Wiehler S. et al. Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. № 5. P. 1238–1245.
6. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Респираторная вирусная инфекция у детей и подростков с аллергической патологией // *Детские инфекции.* 2005. Т. 4. № 4. С. 17–24.
7. Mosser A.G., Vrtis R., Burchell L. et al. Quantitative and qualitative analysis of rhinovirus infection in bronchial tissues // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 171. № 6. P. 645–651.
8. Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J. et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years // *Lancet.* 1999. Vol. 354. № 9178. P. 541–545.
9. Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. № 5. P. 1501–1507.
10. Sigurs N. Epidemiologic and clinical evidence of a respiratory syncytial virus-reactive airway disease link // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. № 3. Pt. 2. P. S2–6.
11. Duff A.L., Pomeranz E.S., Gelber L.E. et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens // *Pediatrics.* 1993. Vol. 92. № 4. P. 535–540.
12. Papadopoulos N.G., Xepapadaki P., Mallia P. et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document // *Allergy.* 2007. Vol. 62. № 5. P. 457–470.
13. Skoner D.P., Doyle W.J., Tanner E.P. et al. Effect of rhinovirus 39 (RV-39) infection on immune and inflammatory parameters in allergic and non-allergic subjects // *Clin. Exp. Allergy.* 1995. Vol. 25. № 6. P. 561–567.
14. Fraenkel D.J., Bardin P.G., Sanderson G. et al. Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. Vol. 151. № 3. Pt. 1. P. 879–886.
15. Пыцкий В.И. Некоторые дискуссионные проблемы аллергологии. II. Взгляд на бронхиальную астму и атопию. Часть I // *Российский аллергологический журнал.* 2006. № 6. С. 42–58.
16. Гуцин И.С. Аллергенная проницаемость барьерных тканей – стратегическая проблема аллергологии // *Пульмонология.* 2006. № 3. С. 5–13.
17. Seminario M.C., Squillace D., Bardin P.G. et al. Increased levels of eosinophil major basic protein in nasal secretions in rhinovirus infection // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1995. Vol. 95. P. 259–264.
18. Volovitz B., Welliver R.C., De Castro G. et al. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease // *Pediatr. Res.* 1988. Vol. 24. № 4. P. 504–507.
19. Jarjour N.N., Gern J.E., Kelly E.A. et al. The effect of an experimental rhinovirus 16 infection on bronchial lavage neutrophils // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2000. Vol. 105. № 6. Pt. 1. P. 1169–1177.
20. Connett G., Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide // *Arch. Dis. Child.* 1993. Vol. 68. № 1. P. 85–87.
21. Wilson N., Sloper K., Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children // *Arch. Dis. Child.* 1995. Vol. 72. № 4. P. 317–320.
22. Doull I.J., Lampe F.C., Smith S. et al. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial // *BMJ.* 1997. Vol. 315. № 7112. P. 858–862.
23. Wilson N.M., Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home // *Arch. Dis. Child.* 1990. Vol. 65. № 4. P. 407–410.
24. Rabinovitch N., Graber N.J., Chinchilli V.M. et al. Urinary leukotriene E4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 3. P. 545–551.
25. Anderson R., Theron A.J., Gravett C.M. et al. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMP-dependent mechanism // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 156. № 1. P. 105–115.
26. Межебовский В.Р. Эффективность лечения больных бронхиальной астмой с использованием антилейкотриенового препарата монтелукаст // *Клиническая фармакология и терапия.* 2015. Т. 24. № 1. С. 18–20.
27. Горячкина Л.А., Насунова А.Ю. Роль антилейкотриеновых препаратов в терапии бронхиальной астмы // *Consilium Medicum.* 2014. Т. 16. № 3. С. 9–13.

Virus-Induced Bronchial Asthma: Features of Disease Course and Therapeutic Tactics

S.V. Tsaryov

Institute of Immunology of the Russian Federal Medical and Biological Agency

Contact person: Sergey Vladimirovich Tsaryov, sw-tsarev@yandex.ru

A role for respiratory viral infection in patients with bronchial asthma was elucidated: epidemiology of virus-induced asthma, pathogenetic mechanisms, and therapeutic tactics. The data regarding a role of antileukotriene drugs in treatment of virus-induced asthma are presented.

Key words: bronchial asthma, respiratory viruses, antileukotriene drugs



СИНГЛОН®

МОНТЕЛУКАСТ
4 мг, 5 мг, 10 мг

ОДНА ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

НА ОДНОМ ДЫХАНИИ



-  Повышает эффективность базисной терапии бронхиальной астмы¹
-  Альтернатива низким дозам ИГКС¹
-  Удобство применения без техники ингаляции²

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2013 г. 2. Инструкция по применению препарата Синглон®.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru