

Бронхиальная астма и вирусная инфекция: как и чем лечить?

А.Ю. Насунова, О.С. Дробик, Д.В. Битеева

Кафедра клинической аллергологии РМАПО, Москва

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием у детей и взрослых и представляет серьезную медицинскую, научную, социальную и экономическую проблему. Причины увеличения распространенности БА до конца не ясны. Известно, что этот показатель в разных странах варьирует от 1 до 18%, и общее количество пациентов составляет порядка 300 млн. человек [1]. По данным разных исследователей, распространенность БА варьирует в популяции в зависимости от различных факторов, в том числе от половозрастных характеристик. Установлено, что в раннем возрасте чаще болеют мальчики, чем девочки (6,0 по сравнению с 3,7%), однако в пубертатном периоде частота заболевания становится одинаковой у лиц мужского и женского пола [2]. Постоянно увеличивающееся распространение БА, ринита и атопического дерматита обусловило организацию Генеральной ассамблеей ООН в 2011 г. уникального эпидемиологического исследования, проведенного в разных странах мира, — Международного исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood — ISAAC), которое во-

шло в Книгу рекордов Гиннеса как самое большое эпидемиологическое исследование среди детей. В нем участвовало 1018846 детей из 105 стран мира, 306 научно-исследовательских центров многих стран Европы, Северной и Латинской Америки, Африки, Австралии. В первой (1993—1997 годы) и третьей (2000—2003 годы) фазах ISAAC участвовали две возрастные группы детей: 13—14 и 6—7 лет.

•••
••• **•** Бронхиальная астма — много-
••• факторное, гетерогенное заболе-
••• вание, подходы к диагностике и те-
••• рапии которого зависят от возрас-
••• та пациента, спектра симптомов,
••• ответа на лечение, провоцирую-
••• щих заболевание факторов, а так-
••• же от выраженности и типа воспа-
••• ления в дыхательных путях. •••

В России исследования, выполненные в рамках программы ISAAC, были проведены в Москве в 1993 г. и предусматривали анкетирование только старшей возрастной группы. Обследование двух возрастных контингентов — 13—14 и 6—7 лет впервые было проведено в Новосибирске под руководством С.М. Гавалова по инициативе А.Г. Чучалина и под патронажем Д. Шарпена (Франция) [3]. Издание валидизи-

рованного вопросника ISAAC на русском языке позволило провести исследования во многих других регионах России и, соответственно, улучшить диагностику БА у детей. Основные результаты российских исследований свидетельствуют о том, что в обеих возрастных группах распространенность симптомов БА была сопоставима со среднемировыми и северо-восточноевропейскими показателями. Частота диагнозов, установленных в учреждениях практического здравоохранения, была ниже мировых значений, особенно у младших школьников, но близка к европейским данным. Противоречивые результаты получены в отношении распространенности симптомов БА в городской и сельской местности. В одних исследованиях выявлена меньшая частота заболевания в городе, в других — на селе, что диктует необходимость при сопоставлении показателей учитывать место проживания детей, возможные экологические проблемы региона. Сведения, полученные в рамках эпидемиологического исследования по программе ISAAC, проведенного в России, указывают на то, что распространенность симптомов БА сопоставима в разных регионах РФ: этот показатель в детской популяции составляет в

Москве 16,9%, в Иркутске – 10,6%, в Новосибирске – 11,1%, в Томске – 11,4%. В отличие от этого частота диагнозов, установленных в учреждениях практического здравоохранения, значительно ниже. Так, симптомы БА (в среднем по РФ) зарегистрированы у 9,7% опрошенных, а диагноз был установлен лишь у 3,75% детей [3, 4]. Результаты, полученные в ходе этого крупного эпидемиологического исследования, свидетельствуют о том, что диагностика БА запаздывает. Так, продолжительность периода между первыми симптомами болезни и установлением диагноза в среднем превышает 4 года. Такая ситуация может быть обусловлена в первую очередь незнанием практическими врачами четких критериев диагностики БА, нежеланием регистрировать болезнь из-за боязни ухудшить отчетные показатели, негативным отношением родителей ребенка к данному диагнозу и т.д.

На сегодняшний день изменились подходы к пониманию БА как таковой. Безусловно, мы далеки еще от полного внедрения в реальную клиническую практику концепции персонализированной медицины, но тем не менее на современном этапе БА рассматривается как многофакторное, гетерогенное заболевание, подходы к диагностике и терапии которого зависят от многих факторов: возраста пациента, спектра симптомов, ответа на лечение, провоцирующих заболевание факторов, а также от выраженности и типа воспаления в дыхательных путях. Именно от совокупности множества причин зависит в итоге объем базисной терапии БА, назначаемой кон-

кретному пациенту. Обострения БА зависят от различных факторов (фенотипических, анамнестических, от проводимого лечения, длительности обострения и т.д.), тем не менее в эпидемиологических исследованиях установлено, что самой распространенной причиной обострений болезни – в 80–85% случаев у детей и в ~75% у взрослых – являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) [5]. В преддверии наступающей зимы хотелось бы отдельно рассмотреть взаимосвязь обострений БА с респираторными инфекциями.

• Самой распространенной причиной обострений бронхиальной астмы являются острые респираторные вирусные инфекции. •

Итак, сделаем небольшой экскурс в историю. Впервые БА как отдельное заболевание была описана Гиппократом в IV веке до н.э. В первой классификации БА (Rackemann F.M., 1928) выделялось две формы заболевания – “extrinsic” и “intrinsic”. При этом под “extrinsic” подразумевалась такая форма БА, при которой приступы возникали под воздействием аллергена внешней среды – пыльцы растений, грибов, клещей домашней пыли и т.д. При варианте БА “intrinsic” развитие обострения связывали с другими (“внутренними”) причинами, прежде всего с инфекциями. В первой классификации БА, разработанной в России в 1969 г. (Адо А.Д., Булатов П.К.), основополагающим признавался инфекционный фактор при выделении различных патогенетических вариантов болезни.

Выделяли две основные формы заболевания – атопическую и инфекционно-аллергическую. Затем в 1982 г. помимо этих двух основных форм Г.Б. Федосеевым были предложены другие патогенетические варианты БА, такие как аутоиммунный, дисгормональный, нервно-психический, адренергический дисбаланс, первично-измененная реактивность бронхов. С развитием “гигиенической теории” изменился взгляд на роль инфекции в возникновении атопии. Если раньше считалось, что инфекционный фактор негативно сказывается на течении аллергического процесса, то с развитием “гигиенической гипотезы” было сделано предположение, что контакт с бактериальными агентами, имевший место в период новорожденности, предупреждает последующее развитие аллергии, так как бактериальные токсины индуцируют Th1-иммунный ответ. Таким образом, инфекционное заболевание, перенесенное в определенный период жизни, видимо, несет в себе протективный момент. Однако существует и другой взгляд, противоречащий “гигиенической гипотезе” и являющийся характерной особенностью педиатрической практики: дети с аллергическими заболеваниями болеют ОРВИ намного чаще (и продолжительнее), чем неатопики [6]. Результаты 10-летнего наблюдения позволили ученым из Осло прийти к заключению: перенесенные в раннем возрасте ОРВИ не оказывают протективного воздействия на развитие БА, аллергического ринита или сенсibilизации, а, напротив, повышают риск возникновения БА [7].

Впервые о роли вирусов в обострении БА высказался W. Olser в 1892 г. [8]. На сегодняшний день существует примерно 200 разновидностей респираторных вирусов (РВ). Наиболее распространенные из них – человеческие риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа и гриппа, аденовирусы, коронавирусы, а также бокавирусы и метапневмовирусы человека. Помимо этого респираторные вирусы, являясь непосредственными триггерами обострения БА, также формируют повышенную гиперреактивность бронхов (ГРБ). Так, например, R.F. Lemanske (1989) было проведено уникальное исследование, включавшее 10 взрослых больных аллергическим ринитом без признаков БА. Экспериментальным путем у них была воспроизведена РВ-инфекция. С помощью бронхопровокационного теста с гистамином и пылью амброзии исследовали ГРБ до инфекции, в разгар заболевания и в период реконвалесценции. Было установлено, что до инфицирования ГРБ имела место только у 1 больного, в разгар заболевания – у 8, а в период реконвалесценции сохранялась у 7 больных через 4 нед от момента инфицирования [9]. В настоящее время доказано, что любой РВ может быть триггером обострений БА и вызывать ГРБ.

В 2007 г. эксперты Европейского респираторного общества опубликовали обширный обзор, посвященный механизмам вирус-индуцированной БА. В документе детально рассмотрены следующие вопросы: экспериментальная модель

вирус-индуцированной БА; вирус-индуцированная бронхиальная гиперчувствительность; структурные клетки и внеклеточный матрикс; иммунные клетки и их функции (нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, Т- и В-клетки, макрофаги); медиаторы; нейрогенные механизмы; молекулярные пути: взаимодействие между вирусной инфекцией и другими факторами (атопия, аллергены, поллютанты) [10]. Следует признать, что ведущим ученым не удалось прийти к точному заключению о том, каковы основные механизмы обострений БА при вирусных инфекциях: доказательства, подтверждающие такую причинную связь, являются слабыми, а механизмы плохо понятными. Тем не менее в 2008 г. эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ – European Academy of Allergy and Clinical Immunology) и Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии (ААААИ – American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) выделили 4 фенотипа БА у детей старше 2 лет (PRACTALL initiative): аллерген-индуцированную БА, вирус-индуцированную БА, БА физического напряжения и “неопределенную” БА [11].

В связи с пониманием роли вирусов в развитии обострений БА и формировании ГРБ какие же подходы к терапии предлагаются на настоящий момент? Традиционная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) не всегда уместна, так как оказывает иммуносупрессивное действие. Несмотря на местный характер

иммуносупрессии под действием ИГКС, подобные эффекты нежелательны при наличии вирусной инфекции, так как увеличивают риск развития осложнений. Результаты проведенных ранее исследований показали, что регулярное применение ИГКС у детей, страдающих интермиттирующей БА, индуцированной вирусной инфекцией, не влияет ни на риск, ни на частоту появления хрипов в легких. Использование системных глюкокортикостероидов при обострении может способствовать снижению количества госпитализаций, но применение ИГКС в поддерживающих дозах не имеет значимых, стабильных клинических преимуществ при БА, индуцированной вирусной инфекцией. В настоящее время существуют доказательства того, что в патогенезе респираторных заболеваний, индуцированных вирусной инфекцией, ключевую роль играют лейкотриены (ЛТ). Вообще, роль ЛТ в патогенезе БА хорошо изучена и заключается в усилении секреции слизи, подавлении ее клиренса, увеличении выработки катионных белков, повреждающих эпителиальные клетки. Лейкотриены усиливают приток эозинофилов, повышают проницаемость кровеносных сосудов. Они вызывают сокращение гладких мышц бронхов, способствуют миграции клеток, участвующих в развитии воспалительного процесса (активированные Т-клетки, тучные клетки, эозинофилы). В ряде исследований у больных БА в моче обнаруживался ЛТЕ₄ [12]. Лейкотриены С₄ и D₄ оказывают мощное бронхоконстрикторное действие.

Эффект бронхоспазма в отличие от вызванного гистамином развивается медленнее, но является более продолжительным. Лейкотриены усиливают проницаемость сосудов в 1000 раз эффективнее гистамина. Повышение проницаемости венул объясняется образованием щелей за счет сокращения эндотелия. Лейкотриен D_4 более активно влияет на процесс усиления секреции слизи слизистой оболочкой бронхов. Установлено, что LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 играют важную роль в механизмах воспаления и обуславливают изменения, характерные для БА [13]. Лейкотриены C_4 , D_4 приводят к ранним изменениям и вызывают миграцию клеток в зону воспаления дыхательных путей. Клинические эффекты LTB_4 обуславливают хемотаксис лейкоцитов, адгезию нейтрофилов к эндотелию, освобождение протеаз и образование супероксида нейтрофилами. Это способствует повышению проницаемости капилляров. Лейкотриены D_4 , C_4 и E_4 приводят к спазму гладкой мускулатуры бронхов, развитию отека, привлечению эозинофилов, повышению секреции слизи и нарушению ее транспорта [14].

Установлено, что ЛТ связываются с рецепторами, локализованными на плазматических мембранах клеток. Выделено три основных типа рецепторов ЛТ:

1) рецептор LT_1 к $LTC/D/E_4$ — опосредует бронхоконстрикторный эффект ЛТ;

2) рецептор LT_2 к $LTC/D/E_4$ — ему принадлежит важная роль в контроле над сосудистой проницаемостью;

3) рецептор LTB_4 — опосредует хемотаксический эффект ЛТ.

Представления об ЛТ как о медиаторах воспаления позволили разработать концепцию нового класса лекарственных препаратов, получивших название “антилейкотриеновые субстанции”.

• При поражениях нижних дыхательных путей, связанных с вирусной инфекцией, необходимо длительное лечение антилейкотриеновыми препаратами. •

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов — группа пероральных противовоспалительных средств, предназначенных для длительной терапии больных БА. Препараты блокируют эффекты ЛТ, за счет чего подавляют сократительную способность гладкой мускулатуры дыхательных путей, уменьшают ГРБ, улучшают функцию легких, снижают выраженность симптомов БА. Также установлено влияние препаратов на уровень интерлейкина-5, за счет чего снижается число эозинофилов в периферической крови [15].

Антагонисты ЛТ могут быть назначены:

- в виде монотерапии при ранней медикаментозной интервенции у больных с легким течением БА;
- в качестве “терапии усиления”, дополнительно к назначению средних или высоких доз ИГКС;
- в качестве “спарринг-терапии”, в период снижения дозы ИГКС;
- для профилактики постнагрузочного бронхоспазма;
- в лечении аспириновой БА.

В проведенных клинических исследованиях было выявлено повы-

шение концентраций LTC_4 в назофарингеальной области у детей младшей возрастной группы с поражениями нижних дыхательных путей, связанными с вирусной инфекцией, по сравнению с показателями пациентов, у которых отмечались лишь симптомы со стороны верхних отделов дыхательных путей [16]. Эти изменения, которые обнаруживаются в период до 4 нед после дебюта респираторного заболевания, индуцированного вирусной инфекцией, указывают на необходимость длительного лечения антилейкотриеновыми препаратами. Одним из широко применяемых в нашей стране антилейкотриеновых препаратов является монтелукаст (Сингуляр, MSD) — мощный селективный антагонист лейкотриеновых рецепторов, который специфически воздействует на рецепторы цистеиновых ЛТ ($CysLT_1$) в дыхательных путях и уменьшает действие ЛТ. Одновременно с полным блокированием рецепторов цистеиновых ЛТ эпителия дыхательных путей монтелукаст проявляет способность ингибировать бронхоспазм. Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2 ч после приема внутрь и может дополнять бронходилатацию, вызванную β_2 -агонистами. Примечательно, что длительность блокады LTD_4 -специфичных рецепторов составляет 24 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки. Однако эффекты монтелукаста не ограничиваются влиянием на рецепторы цистеиновых ЛТ, он также опосредованно влияет на экспрессию интерлейкина-5 [17]. Кроме того, через контроль воспа-

ления монтелукаст опосредованно контролирует процессы ремоделирования дыхательных путей. Учитывая то, что БА — хроническое заболевание, длительность терапии определяется течением болезни, и терапия может продолжаться на протяжении всей жизни. Сингуляр можно использовать в комбинированной терапии вместе с другими препаратами профилактического действия. Он предотвращает бронхоконстрикцию, возникающую в ответ на триггерные воздействия (физическую нагрузку, аллерген), улучшает бронходилатирующий эффект сальбутамола на функцию легких, уменьшает симптомы ночной БА. С целью определения значения монтелукаста для профилактики обострений БА, индуцированных вирусной инфекцией, было проведено двойное слепое многоцентровое в параллельных группах исследование PREVIA (PREvention of Virally Induced Asthma), включавшее детей в возрасте от 2 до 5 лет с эпизодическими симптомами БА в анамнезе [18]. В исследование включались пациенты с обострениями БА, связанными с респираторными инфекциями, и минимально выраженными симптомами между эпизодами. Пациенты ($n = 549$) получали монтелукаст в дозе 4 или 5 мг (в зависимости от возраста) ($n = 278$) или плацебо ($n = 271$) 1 раз в день в течение 12 мес. Исследование вирусов в назальном секрете проводилось у всех пациентов независимо от наличия респираторной инфекции с помощью полимеразной цепной реакции. Были выявлены ри-

новирусы (27,6%), коронавирусы (OC43, 229E) (9,0%), респираторно-синцитиальный вирус (8,3%), а также энтеровирусы, вирусы гриппа (АН1, АН3, В), парагриппа (типы 1, 2 и 3), пневмовирусы, аденовирусы, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. За 12 мес терапии частота обострений БА в группе монтелукаста снизилась на 31,9% по сравнению с показателем группы плацебо, средняя частота обострений за год в группе монтелукаста составила 1,60 по сравнению с 2,34 в группе плацебо ($p < 0,001$). Монтелукаст статистически значимо снижал общую частоту применения глюкокортикостероидов (на 39,8%; $p = 0,027$) по сравнению с плацебо. В течение года в среднем только 5% пациентов были госпитализированы в связи с БА — 4,2% в группе монтелукаста и 5,8% в группе плацебо. Ни в одной из групп не было зафиксировано серьезных нежелательных явлений, связанных с терапией. Эффекты лечения монтелукастом были стабильными в течение всего года, что позволяет говорить о статистически значимом влиянии монтелукаста на частоту обострений БА, обусловленных инфекциями дыхательных путей, у детей в возрасте от 2 до 5 лет [19]. Нет четких доказательств того, что данную терапию следует регулярно применять в течение всего года, и в связи с сезонностью обострений лечение монтелукастом предполагается начинать до наступления сезона вирусных инфекций.

Таким образом, эффективными противовоспалительными препаратами в профилактике обостре-

ний вирус-индуцированной БА у детей и взрослых на современном этапе представляются антагонисты лейкотриеновых рецепторов, и препаратом выбора для больных с вирус-индуцированной БА, безусловно, может быть Сингуляр (монтелукаст).

Список литературы

1. Битеева Д.В. и др. // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 1. С. 26.
2. Горячкина Л.А. и др. // Вестн. семейн. мед. 2010. № 5–6. С. 6.
3. Мачарадзе Д.Ш. и др. // Астма: официальный орган ассоциации “Интерастма-СНГ”. 2005. Т. 6. № 1/2. С. 11.
4. Сепиашвили Р.И. и др. // Астма: официальный орган ассоциации “Интерастма-СНГ”. 2009. Т. 10. № 1. С. 5.
5. Message S. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. 2008. V. 105. P. 13562.
6. Ciprandi G. et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006. V. 17. № 5. P. 389.
7. Nafstad P. et al. // *Pediatrics.* 2005. V. 116. № 2. P. e255.
8. Olser W. *Principles and Practice of Medicine.* 1th ed. N.Y., 1892.
9. *Бронхиальная астма* / Под ред. А.Г. Чучалина. В 2-х т. М., 1997.
10. Papadopoulos N.G. et al. // *Allergy.* 2007. V. 62. № 5. P. 457.
11. Bacharier L.B. et al.; European Pediatric Asthma Group // *Allergy.* 2008. V. 63. № 1. P. 5.
12. Modgill V. et al. // *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2010. V. 32. № 9. P. 669.
13. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. // Пульмонология. 2006. № 3. С. 113.
14. Геппе Н.А. и др. // *Вопр. практ. педиатр.* 2009. № 3. С. 28.
15. Балаболкин И.И. и др. // *Consilium Medicum.* 2006. № 3. С. 35.
16. Геппе Н.А., Фарбер И.М. // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 2. С. 29.
17. Bisgaard H. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. V. 178. № 8. P. 854.
18. Bisgaard H. et al. // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 24. P. 212s.
19. Bisgaard H. et al. // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 24. Suppl. 48. P. 2350.