

УДК: 616.248.036:576.858

О. Я. Дзюблик, В. А. Ячник, Н. М. Недлінська, С. І. Панчук

ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України», м. Київ

Роль вірусів у загостренні bronхіальної астми

Ключові слова: бронхіальна астма, респіраторні віруси, вірус-індуковане загострення, запалення дихальних шляхів, гіперреактивність бронхів, лікування.

На сьогодні бронхіальна астма (БА) залишається одним із найпоширеніших хронічних захворювань органів дихання. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я на БА страждають близько 300 млн чоловік у світі [1]. У більшості розвинутих країн спостерігається зростання поширеності захворюваності та смертності від цієї недуги у всіх вікових групах [1–3]. БА завдає значної матеріальної та соціальної шкоди, яка пов'язана не тільки з витратами на лікування, але і з втратою працездатності та інвалідністю [4].

БА як хронічне захворювання нижніх дихальних шляхів (GINA, 2009) може супроводжуватися періодичними загостреннями.

Загострення БА – це епізоди прогресуючого наростання ядухи, кашлю, поява свистячих хрипів і відчуття нестачі повітря, стиснення грудної клітки чи різна комбінація цих симптомів [5], яке часто загрожує життю і саме через це є значною проблемою пульмонології.

Численними клінічними дослідженнями встановлено, що тяжкий перебіг захворювання та значна кількість летальних випадків від БА, перш за все, відбувається внаслідок неоптимального довгострокового лікування або несвоечасного та неадекватного надання медичної допомоги під час загострення [3, 4].

Актуальним для сучасної науки є вивчення причинно-наслідкових зв'язків, які здатні викликати загострення астми та втрату контролю над перебігом цього захворювання [4].

Загальновідомим є той факт, що загострення БА виникає внаслідок контакту з факторами ризику (факторами зовнішнього середовища, численними полутантами) та/чи недостатністю базисного лікування. Однак в останні роки виникнення та загострення БА пов'язують зі складною взаємодією генетичної схильності і факторів навколишнього середовища, особливе значення приділяється

респіраторній інфекції, зокрема вірусній, яка відіграє значну роль у реалізації впливу навколишнього середовища на розвиток БА [6–8]. Ряд клініко-епідеміологічних даних підтверджує, що приблизно у 85 % усіх випадків загострень БА у дітей та у 75 % – у дорослих в якості основних тригерів виступають респіраторні віруси [9, 10]. Респіраторні віруси є одним із основних факторів, які здатні опосередковано викликати обструкцію дихальних шляхів [10].

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) щорічно вражають значну кількість людей в усьому світі [11]. Вони складають не менше половини всіх гострих захворювань. Крім того, кожна людина протягом одного року декілька раз хворіє на гостре респіраторне захворювання, тож стає зрозумілою роль та значення ГРВІ у виникненні загострень БА [12, 13].

Існує пряма кореляційна залежність між сезонним підйомом захворюваності на ГРВІ у дорослих і частотою госпіталізації у зв'язку із загостреннями БА [14].

Вірусна інфекція не тільки викликає загострення БА, але й значно ускладнює та пролонгує його перебіг [11, 14]. У хворих на БА з симптомами ГРВІ спостерігаються більш виражені порушення вентиляційної функції легень та лабораторних ознак запальної реакції (кількість еозинофілів та лейкоцитів крові, рівень еозинофільної інфільтрації легень тощо) [15]. Прояви бронхіальної гіперчутливості можуть зберігатися після перенесеної ГРВІ від 5 до 11 тижнів.

В основу сучасної класифікації вірусів покладено характерний для даного вірусу тип нуклеїнової кислоти, наявність чи відсутність суперкапсиду (зовнішньої оболонки), позитивність чи негативність геному, механізм реплікації. Віруси людини та тварин включають 17 родин, 8 із них – патогенні респіраторні віруси, здатні викликати захворювання дихальних шляхів. Нині описано близько 200 таких вірусів.

Перші дослідження щодо визначення наявності вірусів у верхніх дихальних шляхах проводилися понад 40 років тому. Ще на початку 80-х років минулого століття вірусні інфекції дихальних шляхів почали розглядатися як тригери загострення астми у дорослих та дітей [16, 17]. Однак через обмежену чутливість тогочасних методів діагностики частота виявлення вірусних агентів була низькою, в межах від 14 до 49 % [18].

У 1990-х роках розвиток методів діагностики на молекулярному рівні сприяв підвищенню ефективності виявлення респіраторних вірусів. Із впровадженням високочутливих та високоспецифічних методів, таких як полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), яка застосовувалася поряд із традиційними методами дослідження – культуральним та серологічним, з'явилася можливість розробляти та впроваджувати інші епідеміологічні дослідження. Ці дослідження наочно продемонстрували зв'язок між вірусними інфекціями і загостреннями БА у дітей та дорослих. За даними вказаних досліджень у 1/2–3/4 випадках гострих епізодів свистячого дихання у дорослих виявлялися респіраторні віруси [19–22].

За даними вірусологічних досліджень бронхіальну обструкцію у дорослих і дітей старшого віку найчастіше (до 80 % всіх вірус-індукованих загострень БА) здатні викликати риновіруси – віруси родини *Picornaviridae*, близько 15 % – віруси грипу, 4 % – ентеровіруси та метаневмовіруси відповідно, у 2 % випадків – респіраторно-синтиціальний вірус [23, 24]. Також причиною бронхообструкції можуть бути аденовіруси, віруси парагрипу типів 1, 2 та 3, коронавіруси, ентеровіруси та бокавіруси. Однак провідне місце займають риновіруси. Вони поділяються на 2 групи: риновірус типу А і В. Останнім часом виявлено риновірус типу С [25–29]. Близько 16–28 % риновірусів, які виявлені у людей, належить до цього типу [26–28]. Риновіруси є найбільш поширеними, але ко-інфекція з іншими вірусами також може мати місце. Значення та роль цього вірусу продовжують вивчати. Відомо, що пацієнти з БА більш схильні до інфекції верхніх дихальних шляхів, яка викликана риновірусною інфекцією, ніж здорові люди, а перебіг інфекції нижніх дихальних шляхів у них більш тяжкий. Риновіруси можуть провокувати напади астми самостійно або підсилюючи дію алергенів [11].

Існує два типи взаємодії вірусів з клітинами: продуктивний та інтегративний. Продуктивний тип взаємодії вірусу з клітиною може призводити до тривалої персистенції вірусу, в той час як інтегративний тип зумовлює латентний перебіг захворювання та вірусоносійство. Особливістю даного типу взаємодії є те, що під впливом ряду фізичних та хімічних факторів репродукція вірусу може повторюватися, і цей процес може мати довготривалий, а іноді й довічний перебіг [30], що може сприяти періодичним загостренням БА.

Численні дослідження демонструють, що у хворих з алергічною реакцією присутній постійний рівень мінімального запалення. Мінімальне персистуюче запалення є одним із ключових понять в алергології та може бути визначено як запальний процес, який перебігає

постійно (навіть за повної відсутності симптоматики) у пацієнтів з алергією під впливом алергенів.

Мінімальне персистуюче запалення дихальних шляхів характеризується інфільтрацією тканин запальними клітинами (еозинофілами та нейтрофілами), а також експресією (активацією) міжклітинних молекул адгезії (ICAM-1). Слід зазначити, що ICAM-1 (підвищення якого пов'язано з наявністю мінімального персистуючого запалення) є рецептором для 90 % риновірусів, які використовують міжклітинні молекули адгезії для проникнення до епітеліальних клітин дихальних шляхів людини. Міжклітинні адгезивні молекули, які знаходяться на поверхні назальних епітеліальних клітин, є рецепторами не лише до риновірусів, але й до цитокіну ІЛ-11, який активує В-клітини через Т-клітинно-залежний механізм [31–33]. Тим самим вони не тільки збільшують ймовірність розвитку інфекції, але й сприяють появі алергічних реакцій (наприклад, ринореї чи закладеності носа). Безумовно, ці факти відіграють важливу роль у підвищенні сприйнятливості пацієнтів з астмою до риновірусної інфекції, тобто збільшують ризик загострення основного захворювання.

Гостре катаральне запалення, що розвивається під дією респіраторних вірусів, призводить до десквамації епітелію дихальних шляхів. Патогенна дія ГРВІ визначається кількома механізмами. По-перше, це безпосередня пошкоджуюча дія вірусів на циліндричний миготливий епітелій, внаслідок чого полегшується доступ патогенних агентів (антигенів) і макромолекул до підслизового шару. Це підтверджено експериментально: механічне видалення епітелію підсилює констриктивний ефект спазмогенів [34]. По-друге, пошкоджені клітини епітелію вивільняють медіатори запалення, які взаємодіють з субепітеліальними чутливими рецепторами та нервовими закінченнями та призводять до активації нервово-рефлекторних механізмів.

У патогенезі вірус-індукованого загострення БА мають значення порушення холінергічної активності та нейрорегуляторних механізмів, а саме: підвищення активності парасимпатичної нервової системи, рівня вивільнених нейропептидів та зниження рівня нейтральної ендопептидази. Респіраторні віруси є одним із факторів, який призводить до порушення нейрогенної регуляції тону гладеньких м'язів бронхів [35]. Дослідження останніх років вказують на роль дисбалансу між збуджуючими і гальмуючими шляхами адренергічної та холінергічної інервації. Вплив вірусного агента призводить до десквамації епітеліальних клітин дихальних шляхів, активує іритантні рецептори, що проявляється гіперсприйнятливістю до інгаляційних патогенів, холодного повітря, поллютантів навколишнього середовища. У сукупності з підвищенням чутливості вагусних закінчень це може бути одним із механізмів бронхіальної обструкції. Певне значення у порушенні регуляції тону гладеньких м'язів дихальних шляхів має ступінь адренергічного дисбалансу (зниження β - та збільшення α -адренергічної активності), що виникає при ГРВІ [35].

Особливий інтерес має автономна неадренергічна нехолінергічна (НАНХ) система. Внаслідок продукції

медіаторів запалення (гістаміну, брадикініну, лейкотрієнів – ЛТ, фактора активації тромбоцитів – ФАТ) подразнюються капсаїцинчутливі первинні аферентні нервові закінчення, що призводить до вивільнення нейропептидів. Вивільнені медіатори (нейропептиди, які утворюються в ендокринно-активних клітинах слизової оболонки дихальних шляхів) включають регуляторні пептиди з бронходилатуючою (гістидин-метионін, вазоактивний інтестинальний пептид) і бронхоконстрикторною (субстанція Р, тахікнін, галанін, нейропептид U, кальцієподібний пептид) дією. Ряд дослідників підтверджують важливе значення субстанції Р як активного медіатора запалення. Вірусна інфекція викликає зниження активності нейтральної пептидази, підсилює дію субстанції Р [35]. У результаті підвищується судинна проникність, розвивається набряк слизової оболонки, звужується просвіт бронхів. Все це у сукупності з м'язовим компонентом призводить до підвищення реактивності дихальних шляхів. Посилення набряку слизової оболонки підвищує існуючу альтерацію епітеліальних клітин, замикаючи порочне коло.

Вірусні інфекції, викликаючи і підтримуючи запальні зміни слизової оболонки дихальних шляхів, призводять до підвищення судинної проникності. Це сприяє проникненню альбуміну до дихальних шляхів та підвищенню в'язкості бронхіального секрету з утворенням слизових пробок і розвитком обтурації переважно бронхів середнього калібру, що, в свою чергу, призводить до пригнічення мукоциліарного кліренсу, зниження активності миготливого епітелію з подальшою атрофією в'язкого епітелію та «параліча» циліарного апарату [36]. Також виявлено безпосередній вплив вірусів на властивості слизу. Під впливом вірусів (особливо риновірусів) збільшується кількість основних компонентів муцину (MUC5AC і MUC5B). Все це сприяє збільшенню в'язкості слизу, затримці виведення запального секрету, виникають сприятливі умови для проникнення інфекційного агента до нижніх відділів респіраторного тракту [37].

Хоча зв'язок між респіраторною інфекцією та загостреннями БА встановлено, однак механізми розвитку вірус-індукованого загострення вкрай складні та недостатньо вивчені. За даними численних експериментальних досліджень встановлено, що один з основних патогенетичних механізмів БА – розвиток гіперреактивності дихальних шляхів (посилення як чутливості, так і потужності відповіді бронхів на різні подразники), що виникає на фоні «еозинофільного» запалення [38].

Слід зазначити, що респіраторні віруси, насамперед риновірус та РС-вірус, внаслідок безпосередньої альтерації епітелію бронхів мають здатність активувати еозинофіли і тим самим сприяють підсиленню запалення. Пошкоджені вірусом та ефекторні клітини (еозинофіли, лімфоцити) здатні виділяти ряд прозапальних медіаторів – цитокінів та хемокінів (інтерлейкіни, лейкотрієни, фактор активації тромбоцитів, фактора некрозу пухлин – ФНП, гістамін, нейтрофільні протеази та ін.), що призводить до подальшого порушення епітелію бронхів, посилення запальної реакції та розвитку легеневої

недостатності [39, 40]. З чисельних клінічних досліджень відомо, що ФНП- α є одним із ключових медіаторів вірус-індукованої гіперреактивності та дисфункції мускаринових рецепторів [41].

До цього процесу приєднуються імунні механізми: респіраторні віруси пригнічують загальний та місцевий імунітет, а також сприяють активації Т-хелперів, які посилюють реакції гіперчутливості як уповільненого, так і негайного типу у відповідь на алергенну стимуляцію. Це призводить до підвищеної продукції специфічних противірусних IgE та подальшого посилення алергічного запального процесу [36].

Імунологічні дослідження виявили, що у дихальних шляхах існує дві субпопуляції лімфоцитів-хелперів – Th1 і Th2. Th1 підтип секретує цитокіни, у тому числі гамма-інтерферон (IFN- γ) і IL-10, які відіграють важливу роль у захисті від бактеріальної та вірусної інфекції. Th2 підтип розглядається як «проатопічний», оскільки секретує такі цитокіни, як IL-4 та IL-5, що сприяють проліферації тучних клітин, продукції IgE, диференціації, залученню та виживанню еозинофілів. У людини з нормальними фізіологічними реакціями за рахунок активації Th1-клітин імунна відповідь на вірусне захворювання проявляється підвищеною продукцією IFN- γ . Однак у людей, схильних до алергічних реакцій, при вірусному респіраторному захворюванні запалення супроводжується підвищеною продукцією цитокінів. Виділення цих цитокінів провокується контактом зі специфічними алергенами у схильних до алергії індивідуумів, і вони спрямовують імунну відповідь слизової оболонки до респіраторних вірусів від звичайної захисної реакції Th1 до «проатопічної» Th2. Як наслідок – у відповідь на вплив вірусного агента замість продукції IFN- γ та цитолізу інфікованих епітеліальних клітин продукуються Th2-цитокіни і найбільш важливі із них – IL-4 та IL-5, які залучають клітини та беруть участь у алергічному запаленні. Вказані цитокіни взаємодіють з іншими клітинами, в тому числі з макрофагами, які здатні секретувати свій профіль цитокінів. Під впливом вірусів (особливо риновірусів) макрофаги синтезують запальні цитокіни, такі як IL-1, IL-8, IFN- γ , макрофагальний запальний протеїн 1 α (MIP-1 α) та ФНП- α , тим самим збільшуючи запальну реакцію слизової оболонки [42].

Особливістю респіраторних вірусів є здатність пригнічувати фагоцитарну активність альвеолярних макрофагів з блокадою їх внутрішньоклітинних бактерицидних процесів, що створює умови для приєднання бактеріальної інфекції й формування вірусно-бактеріальних асоціацій. Мікст-інфекція призводить до більш тяжкого перебігу загострення БА. Найчастіше при ГРВІ виявляється інфікування бактеріями *M. pneumoniae* та *S. pneumoniae* [43, 44].

Слід зазначити, що епітелій дихальних шляхів продукує оксид азоту (NO). Оксид азоту може виявляти противірусний ефект і є відповіддю верхніх дихальних шляхів на вірусну інфекцію. Однак він є також медіатором, який викликає бронхоконстрикцію, підсилює бронхіальний кровотік, еозинофільну інфільтрацію, ушкоджує дихальний епітелій та може інгібувати проліферацію Th1

T-клітин, змінюючи профіль T-клітинних цитокінів у бік Th2-фенотипу, і тим самим збільшує запальну реакцію [45].

Дослідження пацієнтів із загостренням БА на фоні ГРВІ показало, що у харкотинні таких пацієнтів міститься значна кількість поліморфнонуклеарних лейкоцитів, альбуміну, муцину, триптази тучних клітин, IL-8 та IL-6. IL-8 як потужний хемоатрактант для нейтрофілів сприяє збільшенню даних клітин у дихальних шляхах, а вони зумовлюють високу концентрацію нейтрофільної еластази та її цитотоксичний вплив на епітеліальні клітини дихальних шляхів [46]. Збільшення поліморфнонуклеарних лейкоцитів особливо виражено у тих хворих, у яких симптоми респіраторної вірусної інфекції передують загостренню астми [45].

Одним з етапів у патогенезі гіперреактивності бронхів є здатність вірусної інфекції (респіраторно-синтиціальна, риновірусна інфекція, віруси парагрипу та грипу) індукувати синтез імуноглобуліну E (IgE) і, через підвищену продукцію IL-4, сприяти утворенню специфічних IgE-антитіл, що посилює алергічні симптоми у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій, а у людей, які хворіють на БА, – провокує приступи загострення. Синтез IgE також призводить до зниження утворення неоптерину (інгібуючого фактора алергічної реакції). Синтез вірусспецифічних IgE та їх взаємодія з ефекторними клітинами зумовлюють потужний викид медіаторів запалення, визначаючи формування сенсibiliзації та розвиток алергічної реакції [31, 36].

Наступним етапом у патогенезі гіперреактивності бронхів є зміна клітинного апарату епітелію дихальних шляхів і залучення до процесу ефекторних клітин запалення. Після контакту з вірусним агентом часто виникає IgE-опосередкована дегрануляція тучних клітин, викид хемотоксичного фактора еозинофілів і нейтрофілів, гістаміну, лейкотрієнів (LT C₄, LT D₄, LT E₄) і фактора активації тромбоцитів, які мають бронхоконстрикторні властивості [30]. Крім того, вивільняється простагландин ПГД₂, який здатен потенціювати бронхоконстрикторну реакцію на гістамін і холінергічні агоністи. Це, в свою чергу, викликає альтерацію епітелію. Вказані процеси призводять до тривалого підвищення бронхіальної реактивності і сприяють розвитку пізньої фази алергічних реакцій [35, 36]. В експерименті було показано значне підвищення рівня гістаміну як у гострій фазі, так і протягом 4 тижнів після зараження риновірусною інфекцією. Вплив гістаміну, ПГ, LT напряду призводить до скорочення гладеньких м'язів бронхів, збільшення секреції слизу в дихальних шляхах, підвищення проникності судин та активації вторинних ефекторних клітин. Як наслідок – визначають ознаки бронхообструкції, зниження ефективності бронходилататорів (знижується чутливість β-адренергічних рецепторів), збільшується ризик розвитку пізніх алергічних реакцій [35]. Це підтверджує роль ГРВІ у формуванні пізньої фази алергічних реакцій та сприяє тому, що бронхіальна гіперреактивність після риновірусної інфекції може тривати до 15 днів.

Отже, ГРВІ, потенціюючи синтез ефекторними клітинами значної кількості сильнодіючих хемотоксичних факторів, сприяє підвищенню бронхіальної реактивності як у здорових, так і у хворих людей, та зумовлює у пацієнтів розвиток загострення БА. В результаті цього порушується регуляція існуючого запалення і виникає каскад взаємно підсилюючих ефектів [15, 45].

Значна роль при ГРВІ надається фактору транскрипції (NF-κB), оскільки хворі з загостренням БА мають більш високий його рівень. Вірусні інфекції сприяють виділенню значної кількості прозапальних цитокінів NF-κB-залежним чином. NF-κB є важливим регулятором безпосередньої відповіді на інфекційні агенти, сприяє індукції інтерферону та відіграє ключову роль у стимуляції запального процесу, призводить до синтезу цитокінів, молекул адгезії, хемокінів, муцину дихальних шляхів (MUC5AC і MUC5B), фактора росту фібробластів (FGF), фактора росту ендотелію судин (VEGF) та ін. [47].

Останнім часом широко обговорюється значення Toll-like рецепторів (TLR) при загостренні БА. TLR активують клітинну імунну відповідь та відіграють ключову роль у вродженому імунітеті. Декілька досліджень показали, що у відповідь на вірусну інфекцію TLR3, TLR8, TLR7 і TLR9 беруть участь в індукції інтерферону. Особлива увага приділяється рецепторам TLR7, TLR8 і TLR3 через їх зв'язок з РНК-вірусами, адже вони розпізнають і реагують на одноланцюгову та дволанцюгову вірусну РНК. Блокування TLR3 пригнічує проти-вірусну відповідь і, відповідно, реплікацію риновірусів. Нещодавні дослідження продемонстрували порушення функції TLR7 у підлітків з БА легкого та середнього ступеня [32].

Отже, звичайні біологічні закономірності (нормальна запальна відповідь) є основою того, чому у хворих на БА виникає загострення на фоні ГРВІ, підвищується схильність хворих з алергією до частих респіраторних вірусних захворювань та послаблюється противірусний і проти-мікробний захист. Формується замкнуте коло: схильність до алергічних захворювань дихальних шляхів провокує проникнення респіраторних вірусів до епітелію, а згодом віруси сприяють розвитку клінічних симптомів алергічних захворювань дихальних шляхів і як наслідок – загостренню БА [48].

Загострення астми, що виникає в середньому на 3–5-й день від початку ГРВІ, провокується багатьма факторами. За цей період збільшується число еозинофілів у периферичній крові та посилюється їх міграція до слизової оболонки дихальних шляхів. Віруси призводять до пошкодження епітеліальних клітин, порушуючи мукоциліарний кліренс, знижуючи механізми захисту слизової оболонки дихальних шляхів, що сприяє адгезії та інвазії патогенних мікроорганізмів. Запалення, що виникає при проникненні вірусів, супроводжується збільшенням активності медіаторів запалення (цитокінів, оксиду азоту, кінінів, метаболітів арахідонової кислоти, активних форм кисню). У процесі запальної реакції, індукованої вірусним пошкодженням, змінюється сенситивність

холінергічних рецепторів, виникає дисрегуляція β -рецепторів, таким чином порушується регуляція холінергічної та адренергічної систем. В результаті хворі на БА стають надзвичайно чутливими до впливу факторів, які здатні викликати бронхообструкцію [12].

Серед шляхів вирішення даної проблеми є можливість впливати на запалення у дихальних шляхах, призначаючи протизапальну та підсилюючу базисну терапію [49–52]. На сьогодні відповідно до національного та міжнародного консенсусів основою обґрунтованого лікування будь-якого загострення БА вважається використання протизапальних препаратів (пероральних глюкокортикостероїдів – ГКС чи збільшення дози інгаляційних ГКС – ІГКС) у поєднанні з бронхолітиками – інгаляційними β_2 -агоністами швидкої дії, антихолінергічними препаратами, теофілінами тощо [1]. При цьому об'єм лікувальних заходів визначається тільки тяжкістю перебігу захворювання та його загострення без урахування етіологічних чинників. За наявності інфекційної етіології загострення БА такий підхід значно знижує ефективність лікування та сприяє значній кількості ускладнень. Це зумовлює пошук нових терапевтичних підходів до лікування інфекційного загострення БА. Сучасний підхід до лікування астми, асоційованої з ГРВІ, має визначатися особливостями впливу вірусної інфекції на організм [37]. З одного боку, це супресивна дія на імунну систему, що сприяє приєднанню бактеріальної флори, з іншого – зниження резистентності організму в цілому, а також поява алергічної реакції та симптомів бронхоконстрикції. У зв'язку з цим у комплексну терапію поряд з посиленою базисною терапією БА відповідно до ступеня її тяжкості (адекватні дози ГКС, бронхолітики, відхаркуючі засоби тощо) необхідно включати протівірусні препарати, імуномодулюючі та за наявності «мікст-інфекції» – антибактеріальні препарати.

Після відкриття вірусів фармацевти всього світу почали вивчати методи впливу на віруси та розробляти медикаментозні препарати. Було розроблено ефективні протівірусні препарати, однак їх роль та значення при загостренні БА залишаються невизначеними [53–56]. Незважаючи на численні розробки фармацевтичних фірм та численні клінічні дослідження, на сьогодні не розроблено ефективних та безпечних ліків для більш ефективного лікування чи профілактики вірус-індукованого загострення БА.

Незважаючи на актуальність проблеми та наявність значної кількості публікацій, питання лікування та профілактики інфекційного загострення БА вірусної етіології остаточно не вирішені. Численні терапевтичні стратегії розглядаються та вивчаються, однак їх успіх ускладнений через певні проблеми. Значною мірою це пов'язане з великою кількістю респіраторних вірусів (більше 200 видів), труднощами їх етіологічної діагностики, особливостями вірусної інфекції (внутрішньоклітинна реплікація вірусів), обмеженим арсеналом протівірусних препаратів з доведеною клінічною ефективністю, відсутністю вакцин проти респіраторних

збудників (за винятком грипу та пневмококу) тощо [57, 58]. Також слід врахувати, що клінічні прояви ГРВІ розвиваються вже після того, як відбулася основна реплікація вірусу, тому існують певні складнощі у своєчасному (є необхідність проведення адекватного етіотропного лікування на початку захворювання) ефективному використанні протівірусних препаратів.

Подальше поглиблене вивчення вірус-індукованого загострення БА та розуміння механізмів, які лежать в його основі, дозволять розробляти нові, оптимальні терапевтичні заходи зменшення інтенсивності чи навіть частоти загострень БА.

Таким чином, проблема вірус-індукованого загострення БА залишається надзвичайно актуальною і вимагає подальшого вивчення ролі вірусних збудників у перебігу БА та розробки оптимальних алгоритмів діагностики, лікування та профілактики інфекційного загострення цієї недуги.

Література

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (2009) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ginasthma.org>.
2. *Фещенко, Ю. И.* Достижение контроля – современная стратегия ведения бронхиальной астмы [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Астма та алергія. – 2007. – № 1–2. – С. 5–9.
3. *Охотникова, Е. Н.* Бронхиальная астма, ассоциированная с инфекцией, у детей: тактика антибактериальной терапии [Текст] / Е. Н. Охотникова, Г. А. Гайдучик // Современная педиатрия. – 2009. – № 2. – С. 23–28.
4. *Weinstein, C.* Comparative Effectiveness and Health Care Spending – Implications for Reform Milton [Text] / C. Weinstein, A. Jonathan, N. Skinner // Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 460–465.
5. *Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128* «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua>.
6. *Dulek Daniel, E.* Viruses and asthma [Text] / E. Daniel Dulek, R. Monroe Carell // Jr. Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. – № 2. – P. 1–10.
7. *Ellen Foxman, F.* Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease [Text] / Ellen F. Foxman, Akiko Iwasaki // Nature reviews Microbiology. – 2011. – Vol. 9, № 4. – P. 254–264.
8. *Clare Murray, S.* Allergens, viruses, and asthma exacerbations [Text] / Clare S. Murray, A. Simpson, A. Custovic // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. 99–104.
9. *Wan Tan, C.* Viruses in asthma exacerbations [Text] / Wan C. Tan // Current opinion in pulmonary medicine. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 21–26.
10. *Gern, J. E.* Infectious triggers of pediatric asthma [Text] / Gern J. E., Lemanske R. F. // Pediatr. Clin. North Am. – 2003. – Vol. 50, № 3. – P. 555–575.
11. *Nikolaos Papadopoulos, G.* The role of respiratory viruses in the origin and exacerbations of asthma [Text] / Nikolaos G. Papadopoulos, Stelios Psarras, Emmanuel Manoussakis, Photini Saxoni-Papageorgiou // Current opinion in allergy and clinical immunology. – 2003. – Vol. 3, № 1. – P. 39–44.
12. *Чучалин, А. Г.* Тяжелая бронхиальная астма [Текст] / А. Г. Чучалин // РМЖ. – 2000. – Т. 8, № 12. – С. 482–487.
13. *Kumar, Amit.* The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease [Text] / Amit Kumar, Mitchell H. Grayson // Asthma, & Immunology. – 2009. – Vol. 103, № 3. – P. 181–187.
14. *Ciprandi, Giorgio.* Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children [Text] / Giorgio Ciprandi, Maria Angela Tosca, Lilia Fasce // Pediatric Allergy and Immunology. – 2006. – Vol. 17, № 5. – P. 389–391.

15. *Douglass, Jo A.* What Determines Asthma Phenotype? [Text] / Jo A. Douglass, Robyn E. O'hehir // *Respiratory Infections and Asthma Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161, № 3. – P. 211–214.
16. *Lambert, H. P., Stern H.* Infective factors in exacerbations of bronchitis and asthma / H. P. Lambert, H. Stern // *BMJ.* – 1972. – № 3. – P. 323–327.
17. *Minor, T. E.* Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children [Text] / T. E. Minor, E. C. Dick, A. N. DeMeo [et al.] // *JAMA.* – 1974. – № 3. – P. 292–298.
18. *Pattemore, P. K.* Viruses as precipitants of asthma symptoms [Text] / P. K. Pattemore, S. L. Johnston, P. G. Bardin // *Epidemiology. Clin Exp Allergy.* – 1992. – P. 325–336.
19. *Johnston, S. L.* Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children [Text] / S. L. Johnston, P. K. Pattemore, G. Sanderson [et al.] // *BMJ.* – 1995. – P. 1225–1229.
20. *Nicholson, K. G.* Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults [Text] / K. G. Nicholson, J. Kent // *BMJ.* – 1993. – P. 982–986.
21. *Wark, P. A.* Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma [Text] / P. A. Wark, S. L. Johnston, I. Moric, J. L. Simpson, M. J. Hensley, P. G. Gibson // *Eur. Respir. J.* – 2002. – P. 68–75.
22. *Grissell, T. V.* Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma [Text] / T. V. Grissell, H. Powell, D. R. Shafren [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – P. 433–439.
23. *Clare, S. Murray.* Allergens, viruses and asthma exacerbations [Text] / S. Murray Clare, A. Simpson, A. Custovic // *Proceedings of the American Thoracic Society.* – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. 99–104.
24. *Miller, E. K.* New human rhinovirus species and their significance in asthma exacerbation and airway remodeling [Text] / E. K. Miller // *Immunology and allergy clinics of North America.* – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 541–552.
25. *Lau, S. K.* Clinical features and complete genome characterization of a distinct human rhinovirus (HRV) genetic cluster, probably representing a previously undetected HRV species, HRV-C, associated with acute respiratory illness in children [Text] / S. K. Lau, C. C. Yip, H. W. Tsoi [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2007. – P. 3655–3664.
26. *Lee, W. M.* A diverse group of previously unrecognized human rhinoviruses are common causes of respiratory illnesses in infants [Text] / W. M. Lee, C. Kiesner, T. Pappas [et al.] // *PLoS one.* – 2007. – Vol. 2, № 10. – P. 966–969.
27. *Dominguez, S. R.* Multiplex MassTag-PCR for respiratory pathogens in pediatric nasopharyngeal washes negative by conventional diagnostic testing shows a high prevalence of viruses belonging to a newly recognized rhinovirus clade [Text] / S. R. Dominguez, T. Briese, G. Palacios [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2008. – P. 219–222.
28. *McErlean, P.* Distinguishing molecular features and clinical characteristics of a putative new rhinovirus species, human rhinovirus C (HRV C) [Text] / P. McErlean, L. A. Shackelton, E. Andrews [et al.] // *PLoS ONE.* – 2008. – P. 1847–1857.
29. *Bizzantino, J.* Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children [Text] / J. Bizzantino, W. Lee, I. A. Laing [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37, № 5. – P. 1037–1042.
30. *Гервазиева, В. Б.* Роль респираторних вірусів в розвитку алергії [Текст] / В. Б. Гервазиева, В. В. Свєрановська, Ю. А. Штерншиш, Б. Ф. Семенов // *Цитокини и воспаление.* – 2003. – № 3. – С. 1–5.
31. *Зайцева, О. В.* Острые респираторные инфекции у детей с аллергией [Текст] / О. В. Зайцева // *Практика педиатра.* – 2009. – № 12. – С. 2–5.
32. *Hewson, C. A.* Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection in human bronchial epithelial cells [Text] / C. A. Hewson, A. Jardine, M. R. Edwards, V. Laza-Stanca, S. L. Johnston // *J. Virol.* – 2005 – № 79. – P. 273–279.
33. *Papi, A.* Reducing agents inhibit rhinovirus-induced up-regulation of the rhinovirus receptor intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells [Text] / A. Papi, N. G. Papadopoulos, L. A. Stanciu [et al.] // *FASEB J.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1934–1936.
34. *Honda, I.* Enkephalinase inhibitor potentiates substance P- and capsaicin-induced bronchial smooth muscle contractions in humans [Text] / I. Honda, H. Kohrogi, T. Yamaguchi, M. Ando S. Araki // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 143, № 6. – P. 1416–1418.
35. *Балкарова, Е. О.* Бронхиальная астма и респираторная вирусная инфекция [Текст] / Е. О. Балкарова, А. Г. Чучалин // *РМЖ.* – 1998. – Т. 6, № 17. – С. 2–5.
36. *Tomas Platts-Mills, A. E.* The Role of Immunoglobulin E in Allergy and Asthma [Text] / A. E. Tomas Platts-Mills // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 6. – P. 1–5.
37. *Hewson, C. A.* Rhinovirus induces MUC5AC in vivo and in vitro via NFκB and EGFR pathways [Text] / C. A. Hewson, J. J. Haas, N.W. Bartlett [et al.] // *ERJ.* – 2010. – Vol. 36, № 6. – P. 1425–1435.
38. *Folkerts, G.* Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma [Text] / G. Folkerts, W. W. Busse, F. P. Nijkamp [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 151, № 5. – P. 1666–1673.
39. *McDougall, C. M.* Neutrophil airway inflammation in childhood asthma / C. M. McDougall, P. J. Helms // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61, № 9. – P. 739–741.
40. *Grissell, Terry V.* Interleukin-10 Gene Expression in Acute Virus-induced Asthma [Text] / V. Terry Grissell, Heather Powell, R. Darren Shafren, [et al.] // *Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2005. – Vol. 172. – P. 433–439.
41. *Zhenying, Nie.* Role of TNF-α in virus-induced airway hyperresponsiveness and neuronal M (2) muscarinic receptor dysfunction [Text] / Nie. Zhenying, D. Gregory Scott, D. Patrick Weis, D. Allison Fryer, B. David Jacoby // *Br. J. of Pharmacology.* – 2011. – Vol. 172. – P. 1476–1482.
42. *Laza-Stanca, V.* Rhinovirus replication in human macrophages induces NF-κB-dependent tumor necrosis factor alpha production [Text] / V. Laza-Stanca, L. A. Stanciu, S. D. Message [et al.] // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80, № 16. – P. 8248–8258.
43. *Guilbert, T. W.* Role of infection in the development and exacerbation of asthma [Text] / T. W. Guilbert, L. C. Denlinger // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 71–83.
44. *Мостовой, Ю. М.* Роль бактеріальної інфекції і вибір антибіотиків при інфекційно-залежних загостреннях бронхіальної астми [Текст] / Ю. М. Мостовой // *Астма та алергія.* – 2002. – № 2. – С. 35–39.
45. *Tenne, H. A.* Бронхиальная астма и респираторная вирусная инфекция / H. A. Геппе // *В мире лекарств.* – 1999. – № 1. – С. 38–39.
46. *Gern, J. E.* Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection [Text] / J. E. Gern, R. Vrtis, K. A. Grindle [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162, № 6. – P. 2226–2231.
47. *Kim, J.* Role of NF-κB in cytokine production induced from human airway epithelial cells by rhinovirus infection [Text] / J. Kim, S. P. Sanders, E. S. Siekierski [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165, № 6. – P. 3384–3392.
48. *Busse, William W.* Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations [Text] / B. W. William, R. F. Lemanske, J. E. Gern // *The Lancet.* – 2010. – Vol. 376, № 9743. – P. 826–834.
49. *Моногарова, Н. Е.* Пациент с бронхиальной астмой. Как удержать контроль в сезон ОРВИ и гриппа? [Текст] / Н. Е. Моногарова, А. В. Глухов, А. Т. Ле, А. С. Панчишко // *Астма та алергія.* – 2010. – № 34. – С. 59–64.
50. *Петровский, Ф. И.* Выбор фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы [Текст] / Ф. И. Петровский, Л. М. Огородова // *Пульмонология.* – 2008. – № 3. – С. 84–88.
51. *Фещенко, Ю. И.* Влияние терапии в режиме SMART на обострение бронхиальной астмы [Текст] / Ю. И. Фещенко // *Здоров'я України.* – 2008. – № 3/1. – С. 28–29.
52. *Weinberger, M.* Montelukast for Viral Respiratory Infection-induced Exacerbations of Asthma [Text] / Miles Weinberger // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 72. – P. 783–786.

53. Turner, R. B. Efficacy of tremacamra, a soluble intercellular adhesion molecule 1, for experimental rhinovirus infection: a randomized clinical trial [Text] / R. B. Turner, M. T. Wecker, T. J. Witek [et al.] // JAMA. — 1999. — Vol. 281. — P. 1797–1804.

54. Patick, A. K. In vitro antiviral activity and single-dose pharmacokinetics in humans of a novel, orally bioavailable inhibitor of human rhinovirus 3C protease [Text] / A. K. Patick, M. A. Brothers, F. Maldonado [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — № 49. — P. 2267–2275.

55. Колобухина, Л. В. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых [Текст] / Л. В. Колобухина, Л. Н. Меркулова, М. Ю. Шелканов [и др.] // Consilium Medicum. — 2009. — № 11. — С. 1–6.

56. Hayden, F. G. Intranasal interferon-alpha 2 treatment of experimental rhinoviral colds [Text] / F. G. Hayden, J. M. Gwaltney // J. Infect. Dis. — 1984. — № 150. — P. 174–180.

57. Херападаки, П. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy [Text] / П. Херападаки, N. Papadopoulos, A. Bossios [et al.] // J. All. Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 116, № 2. — P. 299–304.

58. Menendez, R. Viral asthma: implications for clinical practice [Text] / R. Menendez, D. Michael // J. of Asthma and Allergy. — 2010. — № 3. — P. 29–32.

РОЛЬ ВИРУСОВ В ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

О. Я. Дзюблык, В. А. Ячник, Н. Н. Недлинская,
С. И. Панчук

Резюме. Сегодня бронхиальная астма остается одним из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания и может

сопровождаться периодическими обострениями. Многочисленные клиничко-эпидемиологические данные подтверждают, что примерно в 85 % всех случаев обострений бронхиальной астмы у детей и в 75 % — у взрослых в качестве основных триггеров выступают респираторные вирусы. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) ежегодно поражают значительное количество людей во всем мире, поэтому становится понятной роль и значение ОРВИ в возникновении обострений бронхиальной астмы. В этом обзоре авторы обсуждают, каким образом респираторные вирусы способны усилить воспаление дыхательных путей при бронхиальной астме и как следствие — вызвать обострение.

Ключевые слова: бронхиальная астма, респираторные вирусы, вирус-индуцированное обострение, воспаление дыхательных путей, гиперреактивность бронхов, лечение.

THE ROLE OF VIRUSES IN EXACERBATIONS OF ASTHMA

O. Ya. Dzyublyk, V. A. Yachnyk, N. M. Nedlinska,
S. I. Panchuk

Summary. Today, asthma is one of the most common chronic respiratory diseases, and may be accompanied by periodic exacerbations. Numerous clinical and epidemiological data showing that approximately 85 % of all cases of exacerbations of asthma in children and in 75 % — in adults as the main triggers are the respiratory viruses. Acute respiratory viral infections annually affect a significant number of people around the world, so it becomes clear role and significance of acute respiratory viral infections in causing exacerbations of asthma. In this review we discuss how respiratory viruses are able to enhance airway inflammation in bronchial asthma and, consequently, cause aggravation.

Key words: bronchial asthma, respiratory viruses, virus-induced exacerbation, airway inflammation, bronchial hyperreactivity, therapy.