

УДК: 616.248. – 036.65 – 02:616.986.988

**Л. В. Чечель,**

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

# Вирус-индуцированные обострения бронхиальной астмы

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, вирус, обострение, противовирусная терапия.

Бронхиальная астма (БА) продолжает оставаться серьезной глобальной медико-социальной проблемой, что обусловлено, в первую очередь, ее значительной распространенностью, достаточно высокими показателями инвалидизации и смертности, а также огромными экономическими потерями, которые несет общество от этого заболевания. Сегодня в мире насчитывается около 300 миллионов больных БА, а распространенность в различных популяциях колеблется от 1 до 18 % [1, 2]. В Украине по официальной статистике среди взрослого населения за последние несколько лет отмечается тенденция к росту распространенности БА, однако данный показатель по-прежнему находится на уровне 0,5 %. Это свидетельствует о явной гиподиагностике БА в нашей стране, что подтверждается и структурой больных данной патологией: большинство пациентов составляют лица со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. В то же время, в развитых странах мира преобладают больные с легкими формами заболевания [3].

По оценкам экспертов, от БА в мире в течение года умирает около 250 тысяч человек, причем показатели смертности слабо коррелируют с распространенностью заболевания. По данным ВОЗ ежегодно БА обуславливает потерю 15 миллионов так называемых DALY (Disability-Adjusted Life Year – дословно «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью»), что составляет 1 % от общего всемирного ущерба от всех болезней [1, 2].

На сегодняшний день БА рассматривается как хроническое воспалительное заболевание, в течение которого отмечаются периодически возникающие обострения, являющиеся главной причиной обращения пациентов за медицинской помощью, госпитализаций и экономических расходов. Среди многочисленных причин (триггеров) обострения БА ведущие позиции занимают респираторные вирусные инфекции [4], приводящие к повышению

активности воспаления в нижних дыхательных путях, которое может сохраняться в течение нескольких недель. При этом острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) приводят к обострению в 80–85 % случаев у детей и приблизительно в 75 % случаев – у взрослых [5]. Известно, что сами по себе ОРВИ являются широко распространенной патологией, особенно у детей раннего возраста. Так, грипп и другие ОРВИ в Украине являются наиболее распространенной инфекционной патологией. Согласно данным центра гриппа и ОРВИ МЗ Украины на долю этих вирусных заболеваний приходится от 91,2 % (1999) до 95,2 % (2010) всех случаев инфекционной патологии. Такая распространенность ОРВИ позволяет считать эту патологию стратегически важной медицинской проблемой, которая требует внедрения эффективных унифицированных противоэпидемических мероприятий и их четкой координации для минимизации уровня заболеваемости, социальных и экономических потерь. ОРВИ остаются неконтролируемыми инфекциями, что связано с антигенной изменчивостью, прежде всего – вирусов гриппа и отсутствием вакцинопрофилактики при других ОРВИ [6]. Заболевания объединены в одну группу ОРВИ по единому воздушно-капельному механизму передачи возбудителя и развитию основного патологического процесса в респираторном тракте больного со сходными клиническими симптомами. Связь между ОРВИ и обострением БА установлена многими эпидемиологическими исследованиями [5, 7, 8]. При этом отмечается прямая корреляция между сезонным подъемом заболеваемости ОРВИ и обострением БА.

Поражения респираторного тракта могут вызывать более 200 охарактеризованных вирусов, принадлежащих к 6 семействам: 1) ортомиксовирусы (*influenzavirus A, B, C*); 2) парамиксовирусы (*pneumovirus, metapneumovirus, rubulavirus, respirovirus*); 3) пикорнавирусы (*rhinovirus,*

enterovirus); 4) коронавіруси (*coronavirus*); 5) аденовіруси (*mastadenovirus*); 6) парвовіруси (*bocavirus*) [6]. Біологічні властивості вірусів, так же як і особливості макроорганізму, визначають ураження того або іншого відділу респіраторного тракту і, відповідно, клінічні прояви захворювання. Крім того, вік пацієнта визначає ступінь ураження і впливає на вразливість до різних респіраторних вірусів.

За даними вірусологічних досліджень бронхіальну обструкцію можуть викликати різні віруси: респіраторно-синтиціальний вірус, риновіруси, віруси грипу А і В, аденовіруси, віруси парагрипу, коронавіруси, ентеровіруси, метапневмовірус, бокавірус і др. Найчастіше (до 80 % всіх вірус-індуцираних обструкцій БА) у дорослих і дітей старшого віку причиною бронхіальної обструкції є риновіруси [9–11]. У дітей молодшого віку основну роль у виникненні обструкції грає РС-вірус [12].

Респіраторні віруси викликають не тільки обструкції обструктивних захворювань бронхолегочної системи, але і можуть сприяти розвитку алергії. Відомо чітке співпадіння перенесеної в ранньому дитинстві респіраторної інфекції і дебюту сенсibiliзації до аероалергенів [13]. З іншого боку, діти і підлітки, страждаючи алергічними захворюваннями, схильні до виникнення більш частих і важких ОРВИ [14]. При цьому спектр збудителів ОРВИ у хворих з алергічною патологією більш широкий і асоціації вірусів більш різноманітні, ніж у дітей без алергії. Вірусна інфекція не тільки викликає обструкції БА, але і значно ускладнює і подовжує її перебіг [15]. У хворих БА з симптомами ОРВИ відзначаються більш виражені порушення вентиляційної функції легких і лабораторних показувачів запальної реакції (кількість еозинофілів і лейкоцитів крові, рівень еозинофільної інфільтрації легких і др.) [5], а бронхіальна гіперчутливість зберігається після перенесеної ОРВИ від 5 до 11 тижнів [15]. Виявлено пряму зв'язок між вірусною інфекцією і летальним наслідком обструкції БА [16].

Механізми розвитку вірус-індуцираної обструкції БА дуже складні і недостатньо вивчені. За даними численних експериментальних досліджень встановлено, що одним з основних патогенетичних механізмів БА є гіперреактивність бронхів, що виникає на фоні «еозинофільного» запалення [17]. Респіраторні віруси і, зокрема, рино- і РС-віруси можуть викликати або посилювати запальний процес за рахунок прямої алтерації епітелію бронхів і шляхом виділення пошкодженими і ефекторними клітинами (еозинофілами, лімфоцитами) ряду прозапальних медіаторів – цитокінів і хемокинів (інтерлейкінів, лейкотрієнів, факторів активації тромбоцитів, туморнекротизуючого фактора, гістаміну, нейтрофільних протеаз і др.). Це призводить до подальшого пошкодження епітелію бронхів, посиленню запальної реакції і розвитку легочної недостатності [18]. Крім того, до порушень підключаються імунологічні механізми:

респіраторні віруси угнітають загальну і місцеву імунітет, а також сприяють активації Т-хелперів, які посилюють реакції гіперчутливості як затриманого, так і негайного типу в відповідь на алергічну стимуляцію, що призводить до підвищеної продукції специфічних протівірусних ІgЕ і подальшому посиленню алергічного запального процесу [19, 20]. В патогенезі вірус-індуцираної обструкції БА мають значення також порушення нейрорегуляторних механізмів – підвищення активності парасимпатического відділу нервової системи, рівня нейропептидів, зниження рівня нейтральної ендопептидази і продукції NO, які грають важливу роль у розвитку бронхоконстрикції [19]. Одним з важливих факторів патогенного впливу респіраторних вірусів є погіршення мукоциліарного кліренсу, а також угнітання фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів. Це створює умови для приєднання бактеріальної інфекції і формування вірусно-бактеріальних асоціацій. Найчастіше при ОРВИ відзначається інфікування *M. pneumoniae* і *S. pneumoniae*, що призводить до більш важкого перебігу обструкції БА [21].

З метою вивчення ролі вірусів у обструкції БА і вивчення ефективності і безпеки протівірусного препарату вітаглутам у цього контингенту пацієнтів в ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» в 2011–2013 роках було проведено відкрите проспективне порівняльне рандомізоване дослідження. Обстежено 116 хворих з обструкцією БА: 60 (51,7 %) чоловіків і 56 (48,3 %) жінок у віці 19–76 років (середній вік –  $(40,2 \pm 2,0)$  років). Частота обструкцій БА протягом останнього року у обстежених хворих в середньому становила  $(2,5 \pm 0,6)$  разів з тривалістю  $(12,0 \pm 2,1)$  днів. У 17,2 % пацієнтів дане обструкція БА виникло в третій раз протягом року, а у 5,2 % – в четвертий.

Для вивчення ролі вірусів у розвитку обструкції БА, а також визначення спектра вірусних збудителів в ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» розроблено алгоритм діагностики (рис. 1), що включає використання сучасних імунохроматографічних експрес-тестів (ІХА) в поєднанні з молекулярно-біологічним методом – полімеразно-ланцюговою реакцією (ПЛР).

Для експрес-діагностики грипу А і В, аденовірусу, а також РС-вірусу використовували прості/швидкі тести «CITO TEST INFLUEENZA A&B» (Фармаско, Україна) і «CERTEST RSV-ADENO RESP BLISER TEST» (SerTest, Іспанія).

Полімеразно-ланцюгову реакцію в реальному часі виконували на ампліфікаторі «RotorGene 6000» (Corbett Research, Австралія) з використанням наступних тест-систем:

- набір реагентів для виділення РНК і ДНК «Рибосорб»;
- набір реагентів для проведення зворотної транскрипції «Резерта-Л»;

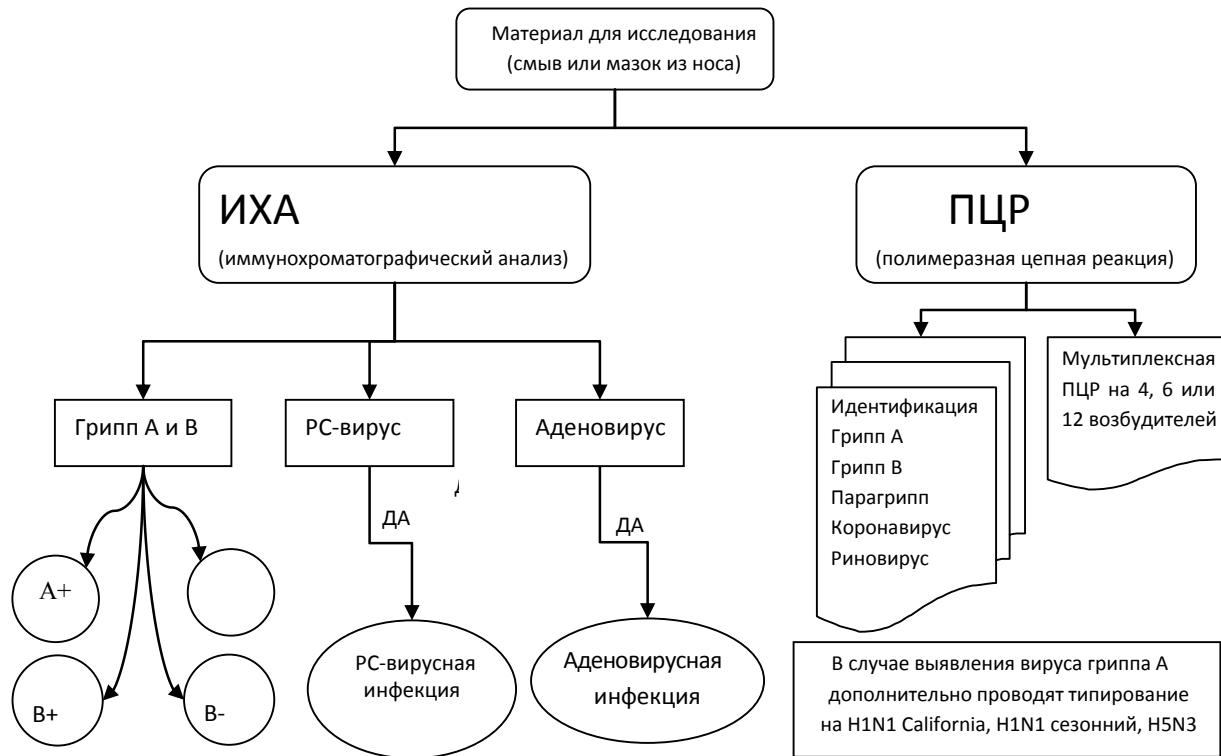


Рисунок. Алгоритм лабораторной диагностики вирусных возбудителей у больных с инфекционным обострением БА

- набор реагентов для выявления и дифференциации вирусов гриппа А и В «Ампли-Сенс Influenza virus A/B – FL»;
- набор реагентов для выявления и идентификации вируса гриппа А (H1N1) 2009 «Ампли-Сенс Influenza virus A/H1swine – FL»;
- набор реагентов для выявления 12 вирусов-возбудителей острых респираторных вирусных инфекций «RV-12 SEE GENE» (ALT, Украина).

Проведенное лабораторное обследование 80 больных БА позволило установить, что в 57,5 % случаев в возникновении обострения процесса принимали участие вирусы. При этом с помощью метода мультиплексной ПЦР было идентифицировано 46 штаммов вирусов и методом ИХА – 6 штаммов. Наибольшее этиологическое значение среди вирусных возбудителей имел риновирус (52,2 % случаев). Значительно реже определяли бокавирус (13,0 %), метапневмовирус (8,7 %), респираторно-синцитиальный вирус (6,5 %), коронавирус, аденовирус, вирус парагриппа, а также гриппа А и В (в 4,4 % случаев каждый). У больных с инфекционным обострением БА вирусные возбудители были выявлены преимущественно в зимне-весеннем периоде года: в декабре–феврале – в 32,5 % случаев, в марте–мае – в 48,8 % случаев. Следует отметить, что в период проведенного вирусологического обследования тематических больных официально зарегистрированной эпидемии гриппа в г. Киеве не было.

В зависимости от объема терапевтических мероприятий больные были распределены в 2 группы. В состав 1-й группы вошли 55 больных с обострением БА, основу лечения у которых составили противовоспалительные

препараты (ингаляционные и системные глюкокортикостероиды) в сочетании с бронходилататорами ( $\beta_2$ -агонисты и холинолитики короткого и длительного действия), мукорегуляторы и антигистаминные средства.

Вторую группу составил 41 больной с обострением БА, которым дополнительно назначали противовирусный препарат витаглутам (Ингавирин, Валента, Россия) по 1 капсуле (90 мг) 5 дней. Витаглутам – препарат, обладающий выраженным противовирусным действием в отношении вирусов гриппа типа А и В (в том числе А/Н1N1, А/Н1N1 swl, А/Н3N2 и А/Н5N1), парагриппа, аденовируса, а также вирусов, вызывающих респираторно-синцитиальную инфекцию. Механизм действия витаглутама основан на его способности угнетать репродукцию вирусов на этапе ядерной фазы, а также тормозить миграцию вновь синтезированного NP вируса в ядро из цитоплазмы. Витаглутам модулирует функциональную активность системы интерферона за счет повышения уровня интерферона в плазме и стимуляции альфа-интерферонпродуцирующей и гамма-интерферонпродуцирующей способности лейкоцитов. При приеме витаглутама отмечается увеличение содержания НК-Т-клеток и цитотоксических лейкоцитов, обладающих противовирусной и киллерной активностью в отношении трансформированных вирусом клеток. Помимо противовирусного действия витаглутама также оказывает противовоспалительный эффект. Механизм противовоспалительного действия витаглутама основан на способности активного вещества угнетать продукцию провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли) и уменьшать активность миелопероксидазы.

Дополнительное применение витаглутама позволило достоверно уменьшить длительность симптомов интоксикации (с 5,9 до 4,6 дня) и катаральных явлений (с 6,8 до 5,9 дня), а также сократить сроки обострения БА (с 12,5 до 10,8 дня) и уменьшить частоту развития бактериальных осложнений (с 18,0 до 5,0 %).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о чрезвычайно важной роли вирусов в возникновении обострения бронхиальной астмы. При этом, в структуре возбудителей, помимо риновирусов, существенное место занимают метапневмовирусы, корона- и бокавирусы, которые ранее в нашей стране не идентифицировались. У больных с вирус-индуцированным обострением БА целесообразно назначение витаглутама по 1 капсуле в сутки в течение 5 дней.

Научные исследования выполнены за счет государственного бюджета.

## Література

1. Masoli, M. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report [Text] / Clare D. Fabian, S. Holt, R. Beasley // *Allergy*. – 2004. – Vol. 59, № 5. – P. 469–478.
2. Beasley, R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA) Available : [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.ginasthma.org>. – 2004.
3. Фещенко, Ю. І. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008–2011 рр. [Текст] / Ю.І. Фещенко [та ін.] // Збірник за ред. Ю. І. Фещенко. – К., 2012. – 47 с.
4. Tan, W. C. Viruses in asthma exacerbations [Text] / *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 21–26.
5. Message, S. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and I-10 production [Text] / Clare V. Laza-Stanca, P. Mallia et al. // *Proc. Nat. Acad. Scien.* – 2008. – Vol. 105. – P. 13562–13567.
6. Львов, Д. К. Медицинская вирусология [Текст] / Д. К. Львов [и др.] // Руководство под ред. Д.К. Львова. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. – 656 с. : ил.
7. Sigurs, N. Epidemiologic and clinic evidence of a respiratory syncytial virus-reactive airway disease link [Text] / *Am. J. Respir. Crit. Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 2–6.
8. Wos, M. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma [Text] / Wos M., Sanak M., Soja J. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 177, № 10. – P. 1082–1089.
9. Kling, S. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children [Text] / Clare H., Donniger H., Z. Williams et al. // *Clin. Exp. Allergy*. – 2005. – Vol. 35 (5). – P. 672–678.
10. Xatzipsalti, M. Modulation of the epithelial inflammatory response to rhinovirus in an atopic environment [Text] / Clare F. Psarros, G. Konstantinou et al. // *Contrib. Microbiol.* – 2007. – Vol. 14. – P. 33–41.
11. Mohapatra, S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma [Text] / *Clin. Microbiol. Rev.* – 2008. – Vol. 21, № 3. – P. 495–504.
12. Nafstad, P. Early Respiratory Infections, Asthma, and Allergy: 10-Year Follow-up of the Oslo Birth Cohort Brunekreef Bert [Text] / Clare A. Skrondal, Nystad P. // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 116, № 2. – P. e255–e262.
13. Ciprandi, G. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children [Text] / Clare M., Tosca A., Fasce L. // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2006. – Vol. 17, № 5. – P. 389–391.
14. Leigh, R. Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling [Text] / Clare W. Oyelusi, Wiehler S. // *Pediatr. Pulmonol.* – 2007. – Vol. 42, № 12. – P. 1125–1233.
15. Xepapadaki, P. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy [Text] / Clare N. G. Papadopoulos, Bossios A. J. // *Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116 (2). – P. 299–304.
16. Junnti, H. Association of an early respiratory syncytial virus infection and atopic allergy [Text] / Clare J. Kokkonen., T. Dunder et al. // *Allergy*. – Vol. 58. – P. 878–884.
17. Park, J. W. Respiratory syncytial virus-induced airway hyperresponsiveness is independent of IL-13 compared with that induced by allergen [Text] / Clare C. Taube, E. S. Yang, A. Joetham et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1078–1087.
18. Springer, T. A. Adhesion receptors of the immune system [Text] / *Nature*. – 1990. – Vol. 346. – P. 425–434.
19. Papadopoulos, N. G. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2 LEN and InterAirways document [Text] / P. Xepapadaki, P. Mallia et al. // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62. – P. 457–470.
20. Sorkness, R. Virus-induced airway obstruction and parasympathetic hyperresponsiveness in adult rats [Text] / Clare J. Clough, W. Castleman et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 150. – P. 28–34.
21. Bisgaard, H. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates [Text] / Hermansen M. N., Buchvald F. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1487–1495.

## ВІРУС-ІНДУКОВАНІ ЗАГОСТРЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Л. В. Чечель

### Резюме

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування хворих із загостренням бронхіальної астми (БА) вірусної етіології шляхом використання в комплексній терапії противірусного препарату вітаглутама.

**Об'єкт дослідження:** 116 хворих із загостренням БА вірусної етіології віком від 19 до 76 років.

**Матеріали та методи дослідження:** клініко-функціональні, вірусологічні, біохімічні, статистичні.

**Результати дослідження:** однією з найважливіших причин загострення БА є гострі респіраторні вірусні інфекції, причиною яких можуть бути понад 200 видів вірусів. В роботі наведено сучасні уявлення про патогенез вірус-індукованих загострень БА, алгоритм лабораторної діагностики вірусних збудників та ефективність лікування хворих на БА. Відмічено, що включення в комплексну терапію у пацієнтів вірус-індукованим загостренням БА вітаглутама дозволяє вірогідно змінити терміни симптомів інтоксикації та контрольних явищ, а також скоротити терміни загострення БА і змінити частоту розвитку бактеріальних ускладнень.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, загострення, вірус, противірусна терапія.

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2013, №3.

Л. В. Чечель

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,

старший науковий співробітник,

03680 Україна, м. Київ, вул. Амосова, 10

тел.: 38044 270 3561, факс: 38044 275 2753

e-mail: chechel@ifp.kiev.ua

## VIRUS-INDUCED ASTHMA EXACERBATIONS

L. V. Chechel

### Summary

**Aim** – to improve treatment of patients with exacerbation of asthma viral etiology by using in the treatment of antiviral drug vitaglutam.

**Object of study:** 116 patients with exacerbation of asthma viral etiology aged 19 to 76 years.

**Materials and Methods:** clinical, functional, virological, biochemical, statistics.

**Results:** one of the major cause of asthma exacerbation is acute respiratory viral infections can be caused by over 200 viruses. The article describes the current understanding of the pathogenesis of virus-induced asthma exacerbations, the algorithm of laboratory diagnosis of viral pathogens and the effectiveness of treatment of asthma. It is noted that the inclusion of vitaglutam in the combined therapy of patients with virus-induced asthma exacerbation can probably reduce terms of symptoms of intoxication and control events, reduce the term of asthma exacerbation and incidence of bacterial complications.

**Key words:** asthma, exacerbation, virus, anti-virus therapy.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2013, 3.

L. V. Chechel

«National institute of phthysiology and pulmonology

named after F. G. Yanovsky,

NAMS Ukraine», Senior researcher,

03680, Ukraine, Kiev, M. Amosova str., 10

tel.: 38044 270 3561, fax: 38044 275 2753

e-mail: chechel@ifp.kiev.ua