

РОЛЬ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ В РАЗВИТИИ И ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А. Я. Дзюблик

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

В настоящее время существуют неопровержимые доказательства, свидетельствующие о довольно тесной связи между респираторными вирусными инфекциями и бронхиальной астмой (БА) (Ячник ВА, 2014; Bizzintino, et al, 2011; Eggo R, et al, 2016; Занин СА и др., 2017). Особенно расширились наши представления об этом в начале нынешнего столетия, после того, как был открыт ряд новых вирусов, в частности, метапневмовирус, бокавирус и др., появились современные технологии, позволяющие быстро и эффективно диагностировать респираторные патогены, а также были выяснены некоторые иммунологические аспекты взаимодействия вирусов и астмы (Merckx J, et al, 2018). Однако, несмотря на это, данная проблема ещё далека от своего решения, поскольку пока не получены окончательные ответы на принципиальные вопросы: «Какие же из известных респираторных вирусов наиболее часто вызывают инфекцию, связанную с развитием БА? Являются ли причиной возникновения БА острые респираторные вирусные инфекции в раннем детском возрасте? Если респираторные вирусы являются причинным фактором возникновения и развития БА, то какие патофизиологические механизмы стоят за этим?» (Callaway Z, et al, 2011).

В тоже время уже сейчас абсолютно точно установлено, что респираторная вирусная инфекция является одним из основных факторов, способных вызывать обструкцию дыхательных путей, и может быть, как триггером обострения БА, так и этиологическим фактором, формирующим ее у предрасположенных к ней людей.

Роль респираторной вирусной инфекции в раннем детском возрасте, скорее всего, сводится к «отбору» и подготовке к развитию БА у детей с генетически детерминированной гиперреактивностью бронхов. Респираторные вирусы ответственны за 80-85 % обострений астмы у детей и ≥ 50 % — у взрослых пациентов (Scheltema N, et al, 2018).

В настоящее время к респираторным вирусам относят более 200 представителей, относящихся к 8 семействам: ортомиксовирусы; парамиксовирусы; пикорнавирусы; коронавирусы; аденовирусы; парвовирусы; герпесвирусы и реовирусы (Дзюблик ИВ, та ін., 2018). Для их выявления могут быть использованы классические и серологические методы диагностики. Однако, они не имеют большого клинического значения,

поскольку позволяют получить результаты исследования не раньше, чем через несколько дней или даже недель. В связи с этим предпочтение отдаётся современным экспресс-методам, которые позволяют идентифицировать возбудитель в течение от 10-15 минут до 24 часов. К ним относятся: метод флуоресцирующих антител (МФА), иммуноферментный анализ (ИФА), быстрые тесты, основанные на иммунохроматографическом анализе (ИХА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) (Дзюблик ЯО, 2016).

В основе простых быстрых тестов лежит принцип специфического взаимодействия антигена и антитела на хроматографической мембране с формированием иммунного комплекса, что позволяет выявлять антиген соответствующего возбудителя в биологическом материале (мазок или смыв из носоглотки). Постановка быстрого теста обычно занимает 10-15 минут и не требует особых условий, поэтому данная технология может быть применена для обследования в любых условиях и в любых медицинских учреждениях на всей территории Украины, в том числе и в амбулаторных условиях у постели больного. Эти тесты отличаются довольно высокой чувствительностью и специфичностью, которые достигают более 90 % (Дзюблик ИВ та ін., 2008).

В настоящее время в Украине доступны быстрые тесты компании «Фармаско» на такие респираторные вирусы, как грипп А и В, аденовирусы и респираторно-синцитиальный вирус. Бесспорно, что очень важно идентифицировать вирус гриппа, поскольку гриппозная инфекция наиболее тяжело протекает и даёт серьёзные осложнения, вплоть до летального исхода.

Среди методов диагностики респираторных вирусов, несомненно, наиболее достоверным и информативным является ПЦР в мультиплексном формате. При этом метод ПЦР в реальном времени является ведущим в диагностике птичьего, сезонного и пандемического вирусов гриппа, метапневмовируса, бокавируса, коронавирусов и некоторых других респираторных вирусов, а также атипичных бактериальных возбудителей (Дзюблик ЯО, 2016).

Нами в последние несколько лет для идентификации респираторных вирусов применялась мультиплексная ПЦР в реальном времени с использованием корейской тест-системы «Allplex® Respiratory

Full Panel», позволявшей одновременно выявлять 19 респираторных вирусов и 7 бактериальных возбудителей. При этом первая и вторая панели выявляли по 7 вирусов, третья — 5 вирусов и четвёртая — 7 бактериальных микроорганизмов.

Какие же респираторные вирусы играют основную роль в развитии и обострении БА? По нашим данным, которые во многом совпадают с результатами зарубежных исследователей, респираторные вирусы были обнаружены в биологическом материале у 57,5 % взрослых пациентов с обострением БА. При этом наиболее частым из них был риновирус, на долю которого приходилось 52,2 % всех выявленных штаммов респираторных вирусов. Обращает на себя внимание достаточно высокая частота обнаружения бокавируса (13 %), метапневмовируса (8,7 %), респираторно-синцитиального вируса (6,5 %). В то же время вирус гриппа А и В, коронавирус и вирусы парагриппа были выявлены каждый приблизительно в 4 % случаев (Дзюблик АЯ та ін., 2013).

В 2007 г. экспертами Европейского респираторного общества (ERS) было определено, что наиболее значимыми факторами, способствующими развитию вирус-индуцированной БА, являются (Papadopoulos NG, et al, 2007):

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

Однако, по сей день не существует общей точки зрения на патогенез такого обострения, хотя отдельные звенья его расшифрованы достаточно полно. Так, все респираторные вирусы в различной степени оказывают повреждающее воздействие на эпителиальные клетки — от небольшого поверхностного поражения при риновирусной инфекции, до распространённого некроза при гриппе. При этом вирус, попадая в дыхательные пути, адсорбируется на специфическом рецепторе эпителиальной клетки и затем проникает в неё. Там вирус освобождается от своих оболочек («раздевается») и начинается процесс размножения геномной нуклеиновой кислоты (этап репликации). Параллельно синтезируются белки, а затем происходит сборка и выход новых вирионов. Одновременный массивный выход многочисленных вирионов приводит к гибели эпителиальной клетки. Подобным образом развивается острая вирусная инфекция. В то же время при герпетическом поражении может встречаться как персистирующая, так и латентная инфекция без гибели эпителиальных клеток, но с изменением их функционирования под влиянием вируса. В целом жизненный цикл вируса (репродукция) составляет от 6 до 8 и более часов. Повреждение клетки приводит к высвобождению различных цитокинов, которые рекрутируют и активируют клетки воспаления: макрофаги, эози-

нофилы, нейтрофилы и другие. Их медиаторы приводят к усилению воспаления в дыхательных путях, которое обуславливает гиперреактивность бронхов, ремоделирование и ограничение дыхательных путей (бронхоконстрикцию, отек слизистой оболочки, гиперсекрецию) и появлению симптомов обострения БА. Как правило, вирусы воздействуют на эпителиальные клетки совместно с различными аллергенами, которые через различные иммунологические механизмы также могут усилить воспаление в дыхательных путях. Таким образом, вирусы и аллергены действуют синергически, усиливая эффекты друг друга (Callaway Z, et al, 2011; Edwards M, et al, 2017).

По мнению ведущих экспертов мира, к основным механизмам возникновения вирус-индуцированного обострения БА можно отнести:

- увеличение гиперреактивности дыхательных путей, обусловленное не только непосредственным влиянием вируса, но и аллергическим воспалением, индуцированным острой респираторно-вирусной инфекцией;
- усиление сенсибилизации к ингаляционным неинфекционным аллергенам, а также образование специфических противовирусных IgE; усиление 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 и продукции NO;
- структурно-механические изменения стенки бронхов (утолщение бронхиальной стенки, заполнение просвета мелких бронхов слизью, клеточным детритом).

Все указанные механизмы в большинстве случаев взаимосвязаны (Царёв СВ, 2015).

Существенный интерес представляет исследование, которое было выполнено R. Yadav в 2012 году (Yadav R, 2012). В работе была показана зависимость тяжести обострения БА от вида респираторного вируса. Так, при инфекции, вызванной риновирусом, в 40 % случаев отмечалось лёгкое обострение, в 47 % — среднетяжёлое и в 13 % — тяжёлое обострение. При инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), в 80 % случаев отмечалось среднетяжёлое обострение и в 20 % — лёгкое. Бокавирус в сочетании с человеческим метапневмовирусом во всех случаях вызывали лёгкое обострение БА. Полученные автором результаты пока не нашли подтверждения в других исследованиях, однако работа в этом направлении продолжается.

Лечение вирус-индуцированного обострения БА можно разделить на два основных направления — противоастматическую и противовирусную тера-

пию (Царёв СВ, 2015). При этом бронхолитическая, противовоспалительная и прочие виды терапии проводятся в соответствии со степенью тяжести обострения БА. И поскольку респираторные вирусные инфекции, как правило, являются самоизлечивающимися заболеваниями и протекают в большинстве случаев легко, этиотропную терапию проводить не следует. Кроме того, в арсенале врача не так много противовирусных средств с доказанной эффективностью, поэтому достаточным, зачастую, является использование только симптоматического лечения.

Наиболее важной острой респираторной вирусной инфекцией у больных БА, с точки зрения эпидемиологии, клиники и тяжести осложнений, является грипп. При гриппозной инфекции имеются быстрый и надёжный метод диагностики (простые быстрые тесты), а также эффективные этиотропные препараты прямого действия — ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир). Противовирусные средства показаны больным БА со среднетяжёлым и тяжёлым течением гриппозной инфекции. Обычно озельтамивир назначается в дозе 75 мг 2 раза в сутки, а занамивир — по 10 мг (2 ингаляции) 2 раза в сутки. Максимальный эффект от противовирусных средств при гриппе отмечают при их назначении в первые 48 часов от начала заболевания. Лечение следует начинать даже после 48 часов от момента появления первых клинических проявлений, если заболевание протекает в тяжёлой форме или состояние больного ухудшается. Важное место в ведении больных БА должна занимать и профилактика гриппа. При тяжёлом и осложнённом течении гриппа озельтамивир рекомендуется в дозе 150 мг 2 раза в сутки на протяжении 5-10 дней. Для усиления эффекта озельтамивир может также применяться совместно с ингавирином.

Среди различных методов профилактики гриппа ведущее место занимает вакцинация. При этом она является единственным научно обоснованным способом массовой профилактики гриппа и показана в первую очередь лицам из групп риска. К ним относятся: дети от 6 до 59 месяцев; взрослые 50 лет и старше; взрослые и дети с хронической легочной патологией (включая БА); лица с ослабленным иммунитетом, включая иммуносупрессию, вызванную лекарственными препаратами или ВИЧ-инфекцией; беременные или те, которые планируют беременность во время сезона гриппа; дети и подростки (от 6 месяцев до 18 лет), получающие лекарства, содержащие аспирин или салицилат, у которых высокий риск возникновения синдрома Рея после заражения вирусом гриппа; лица, страдающие ожирением (ИМТ ≥ 40).

Иммунизация рекомендована также людям, проживающим вместе с лицами из группы риска или вступающим с ними в непосредственный контакт (например, медработникам или немедицинскому персоналу лечебных учреждений).

В настоящее время к вакцинации против гриппа относятся неоднозначно, но в то же время во всем мире 79 % людей согласны с тем, что вакцины безопасны, а 84 % — что они эффективны. Украина же является одной из нескольких бывших стран постсоветского пространства с низким уровнем доверия к безопасности вакцин и крайне низким уровнем вакцинации населения. В нашу страну планируется завезти около 500 тыс. доз вакцин против гриппа для вакцинирования в сезоне 2019–2020 гг., что на 150 тыс. доз больше, чем в предыдущем сезоне. Благодаря вакцинации, вероятность тяжёлого течения гриппа и его осложнений снижается на 60 %, вероятность смертельных случаев — на 80 %, а частота госпитализаций — приблизительно на 50 %. По данным МЗ Украины, на эпидемический сезон, который начинается 01 октября 2019 г. и заканчивается 17 мая 2020 г., прогнозируется, что гриппом и ОРВИ переболеют от 4,8 до 6,7 млн. человек. Эпидемический порог будет составлять 476,7 случаев на 100 000 населения. Ожидается две волны подъёма заболеваемости: первая — в декабре и вторая — в конце января начале февраля, с возможным пиком на 4-ой неделе 2020 года.

По расчётам ВОЗ, в течение нового эпидемического сезона в Северном полушарии будут циркулировать вирусы гриппа, подобные типу A/Brisbane/02/2018(H1N1) pdm09, типу A/Kansas/14/2017(H3N2), типу B/Colorado/06/2017 (линия B/Victoria/2/87) и типу B/Phuket/3073/2013 (линия B/Yamagata/16/88).

Государственная служба Украины по лекарственным средствам и контролю за наркотиками сообщила, что по состоянию на 1 октября 2019 г. выдано заключение о соответствии медицинского иммунобиологического препарата требованиям государственного и международного стандартов на:

– ВАКСИГРИПП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA СПЛИТ-ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА ЧЕТЫРЁХВАЛЕНТНАЯ, ИНАКТИВИРОВАННАЯ, суспензия для инъекций; по 0,5 мл в предварительно заполненном шприце; по 1 предварительно заполненному шприцу с прикрепленной иглой в картонной коробке (РП № UA/16141/01/01, серия T3G455M, производства Санофи Пастер, Франция (103 250 доз), вывод от 30.09.2019 № 0859/19/10, импортёр лекарственного средства — ТОВ “Санофи-Авентис Украина”;

– ДЖИСИ ФЛЮ / GC FLU ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА (РАСЩЕПЛЕННЫЙ ВИРИОН, ИНАКТИВИРОВАННЫЙ), суспензия для инъекций по 0,5 мл в предварительно наполненных шприцах с одноразовой иглой, по одному в оригинальной упаковке; по 10 шприцев в пачке из картона (РП № UA/16223/01/01, серия V60219015, производства Грин Кросс Корпорейшн, Корея (80 000 доз), выводы от 25.09.2019 № 62955/19/26, от 27.09.2019 № 63734/19/26П, импортёр лекарственного средства — ТОВ “Биолабс”.

С учетом всего вышесказанного можно сделать следующие выводы:

1. Бронхиальная астма связана с дефектным иммунным ответом, как на аллергены, так и на вирусы.

2. Получены убедительные клинические данные, подтверждающие взаимосвязь между аллергией и вирусной инфекцией в отношении риска развития бронхиальной астмы и причин обострений этого заболевания.

3. Развитие бронхиальной астмы обусловлено сложным взаимодействием генетической предрасположенности и факторов окружающей среды с

вирусной инфекцией, которая, вероятно, играет существенную роль в воздействии окружающей среды на возникновение астмы.

4. Открытие новых вирусов, таких как метапневмовирус, бокавирус, некоторые виды коронавирусов и др. предоставляет интересные возможности для дальнейших исследований взаимосвязи вирусов с бронхиальной астмой.

5. Понимание механизмов, вызывающих вирус-индуцированную бронхиальную астму, поможет нам разработать и использовать более эффективные стратегии лечения и профилактики.