

П.В. Гришило, к.м.н., Республіканський центр алергічних захворювань Національного інститута фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, **А.П. Гришило**, к.м.н., завідувачий відділенням неспецифічних захворювань легких Національного інститута фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, г. Київ

Респираторные вирусные инфекции у пациентов с атопией: патогенетические аспекты лечения

Вирусные респираторные инфекции дыхательных путей известны как пусковые факторы обострения аллергических заболеваний, особенно аллергического ринита и астмы, у детей и взрослых.

По данным разных авторов, вирусы были идентифицированы у 80-85% детей с обострением астмы, причем у большинства пациентов – риновирусы, в группу которых входят риновирусы и энтеровирусы. Эти данные объясняют т. н. сентябрьскую эпидемию астмы – увеличение количества госпитализаций пациентов детского возраста ранней осенью. Вирусы также выявляются у 40-50% взрослых пациентов с обострением астмы.

Патогенетические механизмы развития респираторной инфекции у пациентов с атопией

В прошлом считалось, что риновирус человека поражает только верхние дыхательные пути. Однако последние исследования показали, что он может совершать репликацию и в нижних дыхательных путях. Вирусная инфекция индуцирует развитие гиперчувствительности у пациентов с респираторной аллергией. Продолжительность поствирусной гиперчувствительности после обычной простуды у детей с интермиттирующей астмой составляет около 7 нед и может возрастать при увеличении частоты случаев заболевания простудой. Возможно, именно этот факт помогает объяснить роль атопии и вирусной инфекции как факторов риска развития персистирующей астмы.

Вирусная инфекция индуцирует обострение атопических заболеваний путем нескольких механизмов, включающим прямое инфицирование дыхательных путей, снижение функции легких, увеличение реактивности бронхов и увеличение экспрессии межклеточных молекул адгезии ICAM-1 эпителием дыхательных путей.

Исследования последних лет показали, что ведущую роль в патогенезе аллергических заболеваний играет минимальное персистирующее воспаление – воспалительный процесс, постоянно (даже в отсутствие клинической симптоматики) протекающий в организме пациентов с аллергией. При этом отмечается инфильтрация тканей воспалительными клетками (нейтрофилами и эозинофилами), а также активация ICAM-1. Недавно проведенные исследования показали важную роль этих молекул при риновирусной инфекции: 90% из более чем 100 разных серотипов риновируса связывается именно с ICAM-1, находящимися на поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей, что обеспечивает дальнейшее присоединение и вход вируса в клетку.

Риновирус нарушает барьерную функцию эпителия дыхательных путей и активирует эпителиальные и другие клетки для продукции провоспалительных цитокинов, включая многочисленные группы интерлейкинов, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и регулятор нормальной продукции и секреции Т-клеток в условиях активации. Высвобождаются многочисленные факторы воспаления, включая кинин и гистамин. Эти медиаторы индуцируют пролиферацию и хемотаксис клеток воспаления и активацию воспалительного

процесса. Происходит кумуляция клеток воспаления в слизистой и подслизистой оболочках дыхательных путей.

Wark и соавт. показали, что у пациентов с астмой наблюдается повышенная репликация риновируса и недостаточная выработка интерферона I типа. Таким образом, многочисленные звенья патогенеза вирусной инфекции индуцируют развитие гиперреактивного воспаления дыхательных путей, что может стимулировать обострение аллергического заболевания либо его возникновение у пациентов из группы риска по развитию аллергии.

Взаимодействие между вирусной инфекцией и другими стимуляторами воспаления и гиперчувствительности дыхательных путей может привести к развитию новых стратегических направлений в лечении обострений аллергических заболеваний.

Стратегия фармакологического лечения респираторной вирусной инфекции у пациентов с атопией

Вирусная инфекция, как уже упоминалось выше, является триггерным фактором развития и обострения аллергических заболеваний дыхательных путей, поэтому ее адекватное лечение имеет важное значение. Задачи медикаментозной терапии в данном случае можно представить следующим образом: с одной стороны, профилактика и лечение вирусной инфекции (вакцинопрофилактика, применение противовирусных препаратов, особенно интерферона), а с другой – терапия аллергического заболевания.

К сожалению, эффективные вакцины, предупреждающие возникновение респираторно-синцитиальной и риновирусной инфекции, отсутствуют. Применение респираторно-синцитиального иммуноглобулина и павализумаба утверждено как профилактика у детей в возрасте до 2 лет с бронхопальмональной дисплазией, пороком сердца синего типа или недоношенных. Профилактическое применение спрея интерферона в период эпидемического повышения заболеваемости может быть эффективным в профилактике риновирусной инфекции, но приводит к местному раздражению слизистой носа. Исследования по предупреждению риновирусной инфекции путем применения антител к ICAM-1 показывают неутешительные результаты.

В настоящее время появились данные о том, что при обострении интермиттирующей астмы средней степени тяжести у детей в возрасте 2-5 лет могут успешно применяться антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Однако не все исследования по этой проблематике показали оптимистичные результаты. Так, при монотерапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов у пациентов с обострением астмы С.Р. Morris и соавт. не отметили разницы в эффективности по сравнению с применением плацебо. В нескольких исследованиях было показано, что эффективность антилейкотриеновых препаратов в отношении симптомов аллергического ринита была сравнима с таковой антигистаминных препаратов

(АГП) нового поколения. Показано достоверное преимущество в уменьшении симптомов заболевания при лечении левосетиризином в отличие от терапии антагонистом лейкотриеновых рецепторов монтелукастом.

Принимая во внимание тот факт, что в патогенезе обострения вирусного заболевания важную роль играют воспаление и связанные с ним молекулы адгезии ICAM-1, актуальными являются медикаменты, действующие именно на это звено патогенеза. Так, согласно научно-практической программе Союза педиатров России при лечении пациентов с аллергическими заболеваниями в анамнезе либо с высоким риском возникновения таковых рекомендуется терапия АГП, при этом отмечается, что использование АГП I поколения (например, дифенгидрамина, мебгидролина, хлорфенирамина) нежелательно. М-холинолитические эффекты, присущие АГП I поколения, а именно: сухость слизистых, увеличение вязкости мокроты и возможность усиления бронхоспазма – делают их применение у пациентов с бронхиальной астмой, бронхообструктивными состояниями и аллергическим ринитом крайне нежелательным, а в некоторых случаях даже противопоказанным. К тому же, применение этих препаратов при острой респираторной вирусной инфекции просто нецелесообразно, так как они не оказывают противовоспалительного действия и не влияют на ICAM-1.

АГП II поколения более приемлемы в терапии таких пациентов, так как практически не оказывают холинолитического действия, достаточно эффективны в отношении блокады H₁-рецепторов и, что очень важно, обладают противовоспалительным эффектом. Тем не менее их применение в комплексной терапии респираторных заболеваний ограничено в силу наличия лекарственных взаимодействий. Это связано с тем, что большинство АГП II поколения являются пролекарствами. Первым антигистаминным препаратом, поступающим в организм в «готовом виде» и не подвергающимся первичному печеночному метаболизму, был цетиризин – активный метаболит гидроксизина. В эффективности и безопасности цетиризина украинские врачи могли убедиться как ознакомившись с результатами многочисленных исследований, так и на собственном, почти 10-летнем опыте применения.

В течение последних 5 лет для лечения аллергических заболеваний в Украине успешно применяется препарат левосетиризин (торговое название Алерон), который представляет собой активный левовращающийся изомер цетиризина. Сродство к H₁-гистаминовым рецепторам у него в 2 раза выше, чем у цетиризина. На сегодняшний день левосетиризин демонстрирует максимальную среди всех АГП блокаду H₁-рецепторов через 4 (90%) и 24 (70%) ч. Кроме того, он обладает доказанным *in vivo* противовоспалительным действием. С точки зрения терапии респираторных инфекций важными и перспективными представляются следующие факты. Доказано, что левосетиризин ингибирует продукцию ICAM-1 и секрецию интерлейкина-6 и 8, что может оказывать позитивное действие на патофизиологические изменения,



П.В. Гришило



А.П. Гришило

вызванные риновирусной инфекцией в организме человека.

В 2009 г. Y.J. Jang и соавт. обнаружили воздействие левосетиризина на риновирусную инфекцию в назальном эпителии. Результаты исследования показали, что левосетиризин *in vitro* не только тормозит индуцированную риновирусом экспрессию цитокинов и ICAM-1, но и снижает вирусную репликацию в эпителиальных клетках дыхательных путей в 100 раз. В то же время Pari и соавт., которые изучали противовоспалительный эффект лоратадина и дезлоратадина, не доказали прямого ингибирующего действия на репликацию риновируса.

Другие исследования противовоспалительного эффекта левосетиризина показали, что препарат ингибирует продукцию эотаксина эпителиальными клетками и достоверно повышает Т-регуляторную активность лимфоцитов (p<0,001) как естественную иммунную защиту, подавляющую воспалительную реакцию при респираторной инфекции.

К сожалению, механизмы, благодаря которым левосетиризин оказывает такое многогранное влияние на развитие воспалительного процесса, до конца не изучены, что требует проведения дальнейших рандомизированных исследований. Тем не менее имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют считать обоснованным применение левосетиризина при респираторных инфекциях у пациентов с аллергией.

Выводы

- В комплексном лечении острых респираторных инфекций у пациентов с аллергическими заболеваниями в анамнезе, а также у лиц с высоким риском развития аллергии целесообразно назначение АГП II-III поколения не менее чем на 7-10 дней, а в случае развития обострения аллергического заболевания – на 2-3 нед.
- Воздействие на большинство звеньев патогенеза, отсутствие печеночных взаимодействий, высокая эффективность и безопасность, минимальное количество противопоказаний позволяют считать применение левосетиризина для профилактики и лечения обострения аллергических заболеваний у пациентов с острой респираторной инфекцией целесообразным.
- Позитивный 5-летний опыт применения в Украине (в частности, постмаркетинговые исследования у пациентов с сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом, дерматозами аллергического генеза), высокое качество и экономическая доступность позволяют рекомендовать Алерон как АГП выбора для применения при острой респираторной инфекции у пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом.

Список литературы находится в редакции.