

Респираторные вирусные инфекции у пациентов с атопией

В последние годы большое внимание уделяется взаимосвязи атопических процессов и вирусных инфекций дыхательных путей. Существуют данные, что вирусные респираторные инфекции обуславливают обострение аллергических заболеваний, особенно аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА), у детей и взрослых. Сегодня исследователи изучают механизмы влияния вирусных инфекций на возникновение и течение аллергических заболеваний, а также возможности патогенетически обоснованного медикаментозного воздействия.

Аллергические заболевания представляют собой актуальную проблему современной клинической практики: согласно официальной статистике, ими страдает до 40% населения земного шара, при этом количество больных стремительно растет. Не менее актуальной проблемой являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), что обусловлено их высокой распространенностью, тяжелым течением и значимой частотой возникновения осложнений. Так, ежегодные эпидемии гриппа охватывают около 10% населения во всем мире, при пандемиях эта цифра возрастает в 4-5 раз (Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич, С.К. Зырянов, 2004).

Лица, страдающие теми или иными аллергическими заболеваниями, переносят респираторные инфекции чаще, чем здоровые люди. Кроме того, течение ОРВИ у пациентов с атопией имеет определенные особенности.

В настоящее время активно изучаются патогенетические механизмы, посредством которых вирусы вызывают обострение и/или ухудшение течения аллергических заболеваний дыхательных путей и влияют на раннее формирование аллергической реактивности.

У пациентов, склонных к аллергическим реакциям, выявлены следующие особенности иммунного ответа, которые обуславливают частое развитие ОРВИ:

- снижение синтеза интерферона, что значительно ослабляет как противовирусную, так и антибактериальную защиту организма;
- изменение активности ICAM-1 под воздействием риновирусов;
- повышенная репликация риновирусов у пациентов с БА и АР;
- стимуляция гиперреактивности дыхательных путей под воздействием респираторных вирусов.

Одними из наиболее часто встречающихся возбудителей заболеваний респираторной системы являются риновирусы (HRV), которые способны вызывать ОРВИ и обострения аллергических заболеваний (L. Cohen, M. Castro, 2003). Клинико-экспериментальные исследования показывают, что попадание вирусов в верхние дыхательные пути может обострять симптомы астмы у людей с атопией/астмой, а также имеет большое значение для миграции и активации иммунных клеток-эффекторов (A. Bianco, S.C. Whiteman, S.K. Sethi et al., 2000). Проведенные исследования показали, что риновирусы были идентифицированы у 80-85% детей и у 40-50% взрослых пациентов с обострениями БА. Был сделан вывод, что вирусиндуцированные обострения астмы в 80% случаев вызваны риновирусной инфекцией (В.А. Булгакова, Т.Б. Сенцова, И.И. Балаболкин, 2001).

В качестве основной причины более частого развития респираторных инфекций при атопических процессах называют увеличение экспрессии молекул адгезии. Показано, что базальный уровень ICAM-1 значительно выше в соскобе назальных эпителиальных клеток человека у больных с атопией по сравнению с пациентами без атопии (A. Bianco, S.C. Whiteman, S.K. Sethi et al., 2000). Обнаружено,

что молекулы ICAM-1 служат рецепторами для 90% риновирусов (R.V. Turner, 2001). Выявлено, что титры вирусов в инфицированных HRV эпителиальных клетках полипов носа в 1,5 раза выше, чем в инфицированных нормальных назальных эпителиальных клетках человека. Эти данные подтверждают гипотезу, что аллергены за счет увеличения фиксации риновирусов на клетках организма способствуют поражению вирусной инфекцией пациентов с атопией. В то же время риновирусиндуцированное повышение уровня ICAM-1 способствует миграции и активации иммунных клеток-эффекторов, что приводит к усилению атопического воспаления (A. Bianco, S.C. Whiteman, S.K. Sethi et al., 2000). Ученые с пристальным вниманием изучают данные механизмы, поскольку понимание их позволит разработать препараты, которые смогут блокировать взаимодействие вируса с ICAM и, соответственно, останавливать процесс заболевания или даже его предотвращать.

У пациентов с аллергией постоянно присутствует минимальное воспаление. Для этого процесса характерно увеличение количества молекул адгезии (ICAM-1) и клеток воспаления (эозинофилов, нейтрофилов, базофилов и других) в тканях. Этот процесс может не проявляться выраженной клинической картиной, но при попадании аллергена в организм воспаление активизируется и проявляется клиническими симптомами. Наличие минимального уровня аллергического воспаления у больных с БА или АР повышает риск возникновения и осложняет течение респираторной инфекции.

Наличие минимального персистирующего воспаления у больных с атопией приводит к общему увеличению частоты ОРВИ за сезон, продолжительности инфекционного заболевания, повышению частоты бактериальных осложнений ОРВИ (бронхита, синусита, пневмонии и т. п.), а также к обострению и усугублению симптомов аллергии. В одном из зарубежных исследований установлено, что ОРВИ у таких пациентов развиваются в среднем на 34% чаще. Кроме того, при наличии атопии продолжительность инфекционного заболевания возрастает в два раза [1].

Вирусная инфекция также способствует развитию бактериальных осложнений. В исследованиях, проведенных в Южной Корее, было показано, что способность бактерий прикрепляться к клеткам назального эпителия, инфицированным вирусами, увеличивается для золотистого стафилококка в 2,53 раза, *S. pneumoniae* в 1,51 раза, *H. influenzae* в 2,74 раза. Это объясняет более высокую частоту бактериальных осложнений вирусных инфекций у пациентов с атопией [2].

Таким образом, медикаментозная терапия ОРВИ у пациентов с атопией имеет свои особенности, в частности необходимость воздействия на воспаление и связанные с ним молекулы адгезии.

В очаге остро го воспаления происходят резкие изменения тканевого обмена, обусловленные повреждением ткани и нарушением регионарного кровотока. И хотя воспалительный процесс играет

важную роль в ограничении возбудителя и иммунном ответе, существует вероятность его хронизации (особенно у пациентов с атопией). Поэтому терапия ОРВИ должна быть направлена не только на элиминацию повреждающего агента, но и на снижение проявлений воспалительной реакции путем ограничения зоны повреждения и блокады выработки медиаторов воспаления.

Антигистаминные препараты при вирусных инфекциях

Опыт применения лекарственных средств, блокирующих активность H_1 -гистаминовых рецепторов при ОРВИ, в том числе в составе комбинированных безрецептурных препаратов, насчитывает много лет. По мнению специалистов, при ОРВИ антигистаминные препараты (АГП) с антихолинергическим действием оказывают подсушивающее действие на слизистые оболочки дыхательных путей. Такие свойства приписываются хлорфенирамину, входящему в состав патентованных средств, фенилпропаноламину, дифенгидрамину. Однако отсутствуют данные, свидетельствующие об эффективности этих лекарственных средств при конкретных нозологических формах (риновирусной, аденовирусной, респираторно-синцитиальной и др. инфекции).

Клиницисты отдают предпочтение неседативным АГП, поскольку прием седативных АГП, кроме сонливости (а не улучшения сна, как думают многие), может вызвать ряд побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, мочевыделительного тракта, желудочно-кишечного тракта. Применение АГП первого поколения повышает сухость слизистых, а также ухудшает реологические свойства мокроты, что приводит при ОРВИ к затруднению дренажа дыхательных путей и создает дополнительные условия для развития бактериальных осложнений.

С учетом этого использовать седативные АГП у пациентов с ОРВИ, особенно с аллергическими заболеваниями в анамнезе, нежелательно, а зачастую и ошибочно, так как данные лекарственные препараты, воздействуя на М-холинорецепторы, могут ухудшить течение АР, БА, других бронхообструктивных состояний.

Поэтому в последние годы широко применяют неседативные АГП, которые не характеризуются перечисленными выше побочными действиями.

Одним из наиболее изученных и часто применяемых при аллергических заболеваниях АГП является левосетиризин – активный левовращающий изомер активного метаболита (цетиризина).

Левосетиризин относится к группе селективных (без антихолинергического эффекта) неседативных АГП. Многочисленные исследования с участием данного лекарственного средства позволили по-новому оценить роль АГП при респираторных инфекциях. Основанием для изучения левосетиризина при риновирусной инфекции послужило появление достоверных доказательств наличия у препарата не только антигистаминных, но и противовоспалительных и противоаллергических эффектов.

В январе 2009 г. в журнале *Antiviral Research* была опубликована статья, посвященная неседативному АГП левосетиризину, который обладает выраженными противовирусными свойствами, блокирует выработку ICAM, а также препятствует выделению интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-8 и синтезу молекул ядерного фактора NF-κB. Левосетиризин испытывали на культурах клеток, зараженных риновирусом, где он продемонстрировал способность блокировать репликацию вируса (Y.J. Jang, J.Y. Wang, J.S. Kim et al., 2009).

Доказано, что, кроме выраженного антигистаминного действия, левосетиризин снижает репликацию и титр риновирусов в назальных эпителиальных и альвеолярных (II типа) клетках человека. Это обусловлено, по-видимому, не только воздействием на ICAM-1, но и подавлением цитоплазматического роста вирусов, включая геномную репликацию, синтез протеина, сборку и выброс вирусов (Y.H. Wang, J.S. Kim, H.J. Kwon et al., 2009).

В другом исследовании было показано, что левосетиризин снижает продукцию ICAM-1 – главного рецептора для риновирусов человека. В исследовании изучали воздействие данного препарата на риновирусы в человеческих клетках назального эпителия (HNEC) и A549-клетках. Было показано, что лечение левосетиризином тормозит риновирусиндуцированное увеличение ICAM-1, экспрессию мРНК, ИЛ-6 и ИЛ-8, при этом титры вируса также уменьшались под воздействием левосетиризина. Он снижал повышенные риновирусом уровень NF-κB (ядерного фактора), экспрессию TLR3-рецепторов мРНК и синтез белка.

Таким образом, в человеческих клетках назального эпителия левосетиризин приостанавливает репликацию риновирусов и риновирусиндуцированное повышение ICAM-1, а также ингибирует NF-κB, снижает продукцию ИЛ-8, TNFα, RANTES, GM-CSF, ИЛ-6, экспрессию TLR-3. За счет этого он может оказывать влияние на патофизиологические изменения в дыхательных путях человека, обусловленные риновирусами. Авторы исследования пришли к выводу, что левосетиризин можно применять в клинической практике для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей, вызванных риновирусной инфекцией (Y.J. Jang, J.H. Wang, J.S. Kim, H.J. Kwon, N.K. Yeo, B.J. Lee, 2008).

Таким образом, левосетиризин в двух различных исследованиях показал сниженный титр риновирусов. На сегодняшний день он является единственным препаратом из группы неседативных АГП последнего поколения, способностью которого ингибировать продукцию ICAM-1 и секретию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 in vivo была доказана различными авторами в серии исследований.

Кроме того, сегодня доказано, что лечение левосетиризином значительно снижает степень адгезии *S. aureus* и *H. influenzae* к риновирусинфицированным назальным эпителиальным клеткам человека [3].

Левосетиризин может применяться при ОРВИ

В настоящее время во многих странах мира, в том числе в Украине, современные АГП внесены в протоколы лечения ОРВИ. Согласно методическим рекомендациям, утвержденным приказом № 590 МЗ Украины в 2009 г., антигистаминные препараты II-III генерации могут назначаться при ОРВИ.

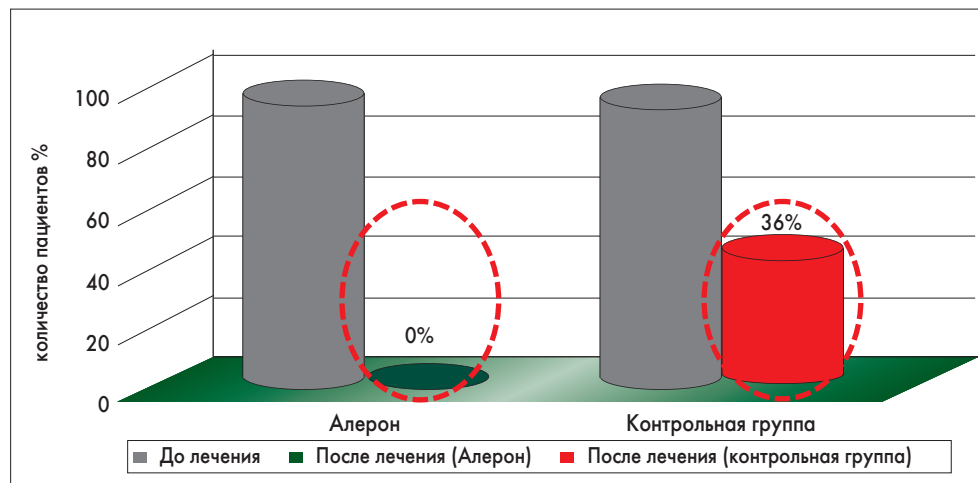


Рис. Сравнение потребности в деконгестантах до и после курса лечения

Принципы лечения ОРВИ (сокращенно).

1. Постельный режим.
2. Полноценное питание, диета № 13.
3. Обильное питье при наличии интоксикации. При необходимости – внутривенная дезинтоксикационная терапия.
4. Аскорбиновая кислота, рутин в обычных дозах.
5. Антигистаминные препараты II-III поколений.
6. Бронхосекретолитики.
7. Противовирусные средства.
8. Лицам с ХНЗЛ, сахарным диабетом, наличием хронических очагов инфекции – антибиотики (макролиды, фторхинолоны, цефалоспорины, защищенные пенициллины) для профилактики осложнений.

С 2007 года левосетиризин применяется в клинической практике в Украине.

Начало успешного использования врачами различных специальностей левосетиризина положил Алерон (левосетиризин), представленный на рынке компанией «Актавис». Постмаркетинговые исследования, проведенные в Украине, показали, что Алерон эффективен в отношении всех симптомов как интермиттирующего [4], так и персистирующего АР [5].

Исследователи отмечают, что Алерон отвечает всем требованиям к современному АГП: эффективно устраняет назальные и кожные проявления аллергии, оказывает быстрое и выраженное противоаллергическое действие, отличается низкой частотой побочных реакций, у него отсутствуют печеночные взаимодействия, его эффективность не снижается даже при длительном применении. Кроме того, данный препарат обладает подтвержденными фармакоэкономическими преимуществами. Благодаря этому Алерон можно рекомендовать в качестве АГП выбора в терапии аллергических заболеваний.

Эффективность применения левосетиризина для уменьшения такого устойчивого к терапии симптома АР, как заложенность носа, обусловлена подавлением поздней фазы аллергического воспаления, что подтверждено во многих исследованиях.

В Украине изучалось влияние препарата Алерон на выраженность заложенности носа при лечении персистирующего АР (Д.И. Заболотный и соавт., 2008). До начала терапии большинство пациентов (28 (93,3%) человек I группы, принимавших Алерон, и 14 лиц (87,5%) II группы, использовавших оригинальный лоратадин) для облегчения носового дыхания принимали деконгестанты. На фоне проводимого лечения потребность в этих препаратах значительно снижалась. К 20-му дню терапии в контрольной группе 11 пациентов (36,6%) продолжали принимать деконгестанты, а все больные I группы перестали их использовать (рис.). Эти данные подтверждают высокую эффективность Алерона в отношении уменьшения заложенности носа.

Левосетиризин, действующее вещество Алерона, обладает дополнительным

противовоспалительным эффектом, который заключается в способности воздействовать на продукцию ICAM-1, ингибировать инфильтрацию органов-мишеней клетками поздней фазы аллергического ответа. Клинически это может проявляться уменьшением длительности течения ОРВИ, снижением риска осложнений (бронхита, отита, синусита, пневмонии), а также улучшением прогноза аллергических заболеваний у пациентов с атопией. Левосетиризин, являясь активным изомером активного метаболита, не метаболизируется в печени системой P450, что значительно уменьшает риск возникновения побочных эффектов при комплексном лечении как ОРВИ, так и возможных бактериальных осложнений.

Таким образом, по имеющимся на сегодняшний день данным, применение Алерона считается обоснованным при респираторных инфекциях у больных с аллергией.

В комплексном лечении ОРВИ у пациентов с аллергическими заболеваниями, а также с высоким риском развития аллергии рекомендовано назначение неселективного АГП в течение 7-10 дней, а при обострении аллергического заболевания на фоне ОРВИ – на протяжении 2-3 нед (П.В. Гришило, 2009).

Применение препарата Алерон (левосетиризин) в комплексной терапии ОРВИ у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом позволяет значительно уменьшить выраженность симптомов вирусной инфекции и улучшить клинический прогноз.



Регистрационное свидетельство МЗ Украины № UA/5615/01/01 от 14.11.11

Література

1. Ciprandi G., Tosca M., Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children // *Pediatric Allergy Immunology*. – 2006. – V. 17, № 5. – P. 389-391.
2. Wang J.H., Kwon H.J., Jang Y.J. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously // *Department of Otolaryngology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine*. – Seoul, South Korea. – *Laryngoscope*. – 2009. – Jul. – 119 (7): 1406-1411.
3. Min J.-Y., Shin S.-H., Kwon H.J., Jang Y.J. Levocetirizine inhibits rhinovirus-induced bacterial adhesion to nasal epithelial cells through down-regulation of cell adhesion molecules // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2012. – January. – V. 108. – 1. – P. 44-48.
4. Гришило П.В., Старунова Т.Г., Кузнецова Л.В., Осипова Л.С., Гришило А.П., Третьяков В.О. Опыт применения левосетиризина у больных аллергическими заболеваниями // *Мед. газ. «Здоровья Украины»*. – 2008.
5. Заболотный Д.И., Смагина Т.В., Заболотська Л.В. Досвід застосування левосетиризину для лікування пацієнтів із цілорічним алергічним ринітом / «Аптека галицька». – № 15. – 2008.

Підготувала Катерина Котенко



В декабре выйдет номер *Medical Nature* / «Природная медицина®», посвященный вопросам здоровья семьи



Подписной индекс журнала – 49292

Подписаться на журнал «Природная медицина®» можно в любом отделении «Укрпочты»