

**М.М. Островський**, д.м.н., професор, завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб, **О.І. Варунків**, Івано-Франківський національний медичний університет

# Вибір оптимальної схеми подолання обструктивного синдрому при вірус-індукованих гострих бронхітах

Профілактика та адекватне лікування патології органів дихання, яка виникає на тлі гострих респіраторних захворювань та грипу, залишаються надзвичайно актуальними проблемами для систем охорони здоров'я в більшості країн світу (Ю.І. Фещенко, 2009, 2013; І.В. Дзюблик та співавт., 2011). На сьогодні, згідно з даними різних статистичних звітів, показники захворюваності на гострий бронхіт коливаються від 13,2 до 34% серед хвороб органів дихання. Про справжні масштаби поширеності гострого бронхіту у дорослих свідчать результати, які отримали R. Gonzales і співавт. (США, 2000): близько 5% американців віком понад 18 років хоча б один раз на рік хворіють на гострий бронхіт, а в 1997 р. ця патологія стала причиною відвідання лікарів для понад 10 млн пацієнтів. На рівень захворюваності впливають епідемічні спалахи грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), погодні фактори, рівень охоплення населення профілактичною вакцинацією.

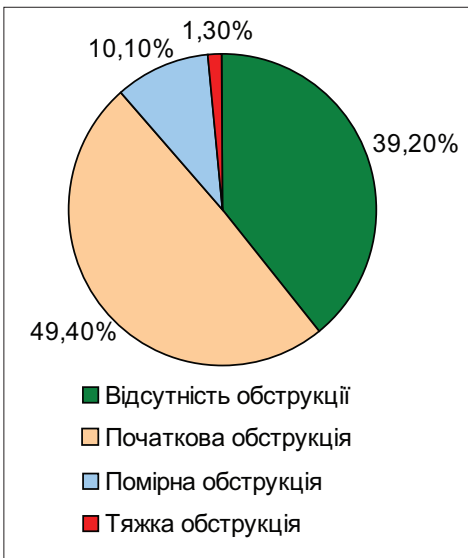
Серед етіологічних чинників основне значення мають два різновиди респіраторних вірусів: ті, які вражають переважно нижні дихальні шляхи (віруси грипу А і В, парагрипу, респіраторний синцитіальний вірус, людський метанемовірус), і ті, які вражають переважно верхні дихальні шляхи (коронавіруси, аденовіруси, риновіруси) [1]. Відомо, що в структурі захворюваності вірусними інфекціями ГРВІ займають перше місце. Згідно з даними Українського центру грипу і гострих респіраторних інфекцій, упродовж 1994-2010 рр. щорічно хворіли на грип та ГРВІ приблизно 8,5 млн осіб, що становить 18% населення України. Тільки на грип у нашій країні щороку хворіють близько 700 тис. осіб. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку під час спалахів епідемії грипу у світі хворіють до 500 млн осіб, з яких 2 млн хворих помирають. У період між сезонними епідемічними спалахами ГРВІ збудниками гострого бронхіту в 5-10% випадків бувають *Bordetella pertussis* і *Bordetella parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*,

*Chlamydomydia pneumoniae*. Зокрема, наголошуємо, що концепцію гострого бактеріального бронхіту визнають помилковою (виняток становлять деякі випадки захворювання у пацієнтів із трахеостоєю або ендотрахеальною інтубацією).

ГРВІ та грип часто призводять до появи загострення й хронічної патології: бронхіальної астми, ХОЗЛ, серцево-судинних захворювань та патологій нирок. Дані епідеміологічних досліджень вказують на те, що ГРВІ є причиною загострень, що зумовлюють бронхіальну астму у дітей у 80-85% випадків та у дорослих у 75% випадків. Окрім того, ГРВІ та грип досить часто є причиною виникнення пневмоній – як первинних вірусних (блискавичних смертельних гемо-рагічних пневмоній), так і вторинних бактеріальних. Незважаючи на наявність великої кількості ефективних препаратів, проведення терапії не завжди дає змогу досягти бажаного результату. Особливого підходу потребує лікування захворювань респіраторної системи, в результаті яких виникло ускладнення – обструктивний синдром, що значно

погіршує якість життя хворих і зазвичай є причиною формування та прогресування незворотних змін в організмі людини.

За різними даними, бронхообструктивний синдром, що розвинувся внаслідок перенесеного гострого бронхіту, має місце у 45-70% пацієнтів. Зокрема, у роботах Г.Л. Юрєнєва (2012) зазначається, що при гострому бронхіті ознаки бронхообструкції наявні у 60,8% хворих (рис.) [2].



**Рис. Обструктивні порушення при гострому  
бронхіті**

Варто зазначити, що розвиток бронхообструкції зазвичай пов'язаний з ідентифікацією таких вірусних збудників:

- респіраторно синцитіальний вірус (до 90% випадків, особливо у дітей);
- вірус парагрипу;
- вірус грипу та аденовіруси.

Серед бактеріальних збудників слід виділити *Mycoplasma pneumoniae*.

Бронхообструктивний синдром – патологічний стан, що характеризується обмеженням повітряного потоку під час дихання й оцінюється хворим як задишка. Окрім суб'єктивних ознак (задишка, відчуття стиснення в грудях) при оцінці бронхообструкції враховуються дані спірометрії, для якої характерне зниження швидкісних показників (об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) та пікової швидкості видиху – ПШВ). Проте найбільш раннім проявом бронхообструкції, навіть за високого ОФВ<sub>1</sub>, є зниження ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ до <70%. Відомо, що бронхообструкція під час хронічної патології органів дихання включає функціональні (зворотні) та органічні (незворотні) компоненти [4]. Якщо перші з них можуть піддаватися зворотному розвитку спонтанно або під впливом лікування, то для других характерні виражені зміни структури тканин, які не зникають спонтанно або в результаті терапії. У випадку з розвитку обструктивного синдрому при гострій патології превалює зворотний компонент обструкції дихальних шляхів.

Зворотний компонент складеться з набряку слизової оболонки бронхів, спазму гладкої мускулатури та гіперсекреції слизу, які виникають унаслідок великого спектру прозапальних медіаторів (інтерлейкіну-8, TNF, нейтрофільних протеаз, вільних радикалів). Прозапальні медіатори, подразнюючі блукаючий нерв, спричиняють



**М.М. Островський**

вивільнення ацетилхоліну з холінергічних нервів із подальшою активацією мускаринових холінорецепторів. За даними Р. Barnes (2011), при холінергічному бронхоспазмі основну роль відіграють лейкотрієни, які у 1000 раз активніші за гістамін і викликають у 2,6 раза триваліший бронхоспазм, а також інгібують функцію війокмиготливуючого епітелію бронхів. Таким чином, здійснюючи вплив на ці рецептори, до рефлекторного бронхоспазму можуть призвести біологічно активні речовини (гістамін, простагландини, брадікінін та ін.), що виділяються під час реплікації вірусу.

Крім того, за наявності вірусної інфекції у виникненні бронхообструктивного синдрому окрім парасимпатичних ( $M_1$ - та  $M_2$ -холінорецепторів) відділів нервової системи беруть участь також і симпатичні ( $\beta_2$ -адренорецептори). Респіраторні інфекції здатні блокувати  $\beta_2$ -адренорецептори, що в результаті зумовлюють розвиток чи посилення бронхіальної обструкції [5]. Ці плеiotропні впливи призводять до погіршення мікроциркуляції, активації перекисного окислення ліпідів, гіпоксії.

Варто зазначити, що кількість  $\beta_2$ -адренорецепторів та М-холінорецепторів, локалізованих у бронхіальному дереві, є різною. Так,  $\beta_2$ -адренорецептори локалізовані переважно в дистальних дихальних шляхах, тоді як результати останніх досліджень свідчать, що ефекторні холінорецептори розташовані також у дистальних (дрібних) бронхах, підслизових залозах та в епітелії повітроносних шляхів — це так звані екстранейрональні холінорецептори. Цікавим є той факт, що вказані холінорецептори не пов'язані з гілками парасимпатичної нервової системи. Крім того, чутливість М-холінорецепторів бронхів не знижується з віком, це дозволяє застосовувати М-холіноблокатори у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень літнього й старшого віку.

Для купірування бронхообструкції найбільш ефективним шляхом введення лікарських засобів є інгалаційний, через те що це дає змогу препарату потрапляти безпосередньо в бронхи й швидко починати діяти. При цьому в дихальних шляхах створюється висока концентрація лікарського засобу, а в крові – незначна. Незважаючи на відмінності в механізмі дії різних бронходилататорів, найважливішою їх властивістю є здатність усувати спазм мускулатури бронхів і полегшувати проходження повітря в легенях.

Препаратами швидкої допомоги для профілактики симптомів бронхообструкції будь-якої етіології є інгаляційні  $\beta_2$ -агоністи короткої дії. Бронходилатуючий ефект  $\beta_2$ -агоністів короткої дії настає через 4-5 хв,



сягаючи максимуму до 40-60 хв, тривалість дії — 4-5 год [3]. Проте з наведеного вище випливає, що лікування вагусозалежного бронхоспазму, який виникає у хворих на гостру патологію дихальних шляхів (ларингіт, трахеїт, бронхіт) на тлі вірусної інфекції, не буде ефективним, якщо приймати лише  $\beta_2$ -агоністи, існує потреба в застосуванні комбінації препаратів [6]. Комбінована терапія  $\beta_2$ -агоністами й холінолітиками в низці випадків має переваги над монотерапією будь-яким із них. Ефективність їх комбінації обумовлюють різні механізми дії:

- $\beta_2$ -агоністи діють через симпатичну нервову систему, холінолітики — через парасимпатичну;
- додатковий (синергичний) ефект;
- відрізняються початок і тривалість дії ( $\beta_2$ -агоністи мають більш швидкий початок, холінолітики — більш пролонговану дію);
- зниження дози (доза кожного з препаратів є меншою у порівнянні з дозами при монотерапії для досягнення того ж ефекту), а отже, менша кількість побічних ефектів;
- дві діючі речовини містяться в одному носії, що покращує комплаєнс, зменшує затрати пацієнта та дає змогу економно використовувати лікарський засіб [3].

Цим вимогам цілком відповідає препарат Беродуал Н, до складу якого входить  $\beta_2$ -агоніст (фенотеролу гідробромід) і М-холінолітик (іпратропію бромід), що створює протидію до обох точок прикладання вірусу. Цей лікарський засіб здатний забезпечувати подвійний контроль симптомів бронхообструкції у разі вірусіндукованих гострих бронхітів. Комбінація речовин зумовлює потенціацію бронхолітичної дії без підсилення небажаних ефектів за рахунок зменшення дози кожної з них. Наявність у препараті холінолітика, окрім бронхолітичного ефекту, призводить до зменшення чутливості кашлевих рецепторів, секретії мокрот, зниження споживання кисню дихальними м'язами. Також слід пам'ятати про явище поліморфізму  $\beta_2$ -адренорецепторів за гомозиготним типом, що має місце у представників європеїдної раси в 15% випадків, у представників монголоїдної та негроїдної рас у 30% випадків та спричиняє спотворення чутливості до  $\beta_2$ -адреноміметиків. Комбінована терапія дає можливість досягти бажаного бронходилатаційного ефекту в цієї категорії хворих [7].

На початку індукованої вірусом бронхообструкції рекомендовано використовувати розчин Беродуал для небулізації з подальшим (за потреби) переходом на дозований інгаляційний пристрій.

Таким чином, використання комбінованого бронхолітичного препарату Беродуал Н, який містить  $\beta_2$ -агоніст і М-холінолітик, дає змогу подолати наявний бронхообструктивний синдром при вірусіндукованих гострих бронхітах, трахеїтах, ларингітах і тим самим попередити можливість розвитку більш загрозливих, а інколи й не сумісних із життям ускладнень грипу та ГРВІ.

#### Література

- Gonzales R.G. et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis // Annals of Internal Medicine. — 2001. — № 134 (6). — P. 521-529.
- Юрєв Г.Л. Преимущества комбинированных бронхолитических препаратов в лечении острого бронхообструктивного синдрома // Пульмонология и аллергология. — 2012. — № 3. — 13-18 с.
- Яшина Л.А. Сравнительная характеристика эффективности и безопасности комбинированных бронхолитиков: ипратропия бромид + фенотерол и ипратропия бромид + сальбутамол // Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя». — 2006. — № 21 (154). — С. 1-7.
- Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W., Johnson M., Vignola A.M. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2000. — № 161. — P. 1720-1745.
- Цветкова О.А. Ингаляционная терапия бронхообструктивного синдрома // Трудный пациент. — 2011. — Т. 9. — № 2-3. — С. 26-30.
- Блохин Б.М. Современные подходы к терапии обострений бронхиальной астмы у детей // Трудный пациент. — 2011. — Т. 9. — № 8-9. — С. 36-39.
- Юдина Л.В. Бронхообструктивный синдром: возможности современной терапии // Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя». — 2007. — № 20. — С. 54-55.



# Здоров'я України<sup>®</sup>

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## На нашому сайті www.health-ua.com

повна версія всіх номерів  
Медичної газети  
«Здоров'я України»:  
загальнотерапевтичні  
та всі тематичні  
номери

Архів з 2003 року

#### Антибиотикотерапія • Дайджест

##### Новый подход к созданию антибактериальных препаратов позволит «перепрограммировать» патогенные микроорганизмы на самоуничтожение

Специалисты университета Северной Каролины (США) вплотную приблизились к созданию новых антимикробных препаратов, механизм действия которых основан на разрыве цепочки ДНК конкретных штаммов микроорганизмов.

У многих патогенных микроорганизмов существует собственная система приобретенного специфического иммунитета, которая защищает их от враждебных вирусобактериофагов. Такой противовирусный иммунитет обеспечивают локусы CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) — кластерные регулярно-прерывистые короткие палиндромные повторы. Если бактерия выживает после атаки вируса, она способна записывать «трофейную» генетическую информацию в эти участки ДНК. При повторном взаимодействии с таким же вирусом информация из локусов CRISPR используется для защиты с помощью специфической CRISP-ПНК. Как только CRISP-ПНК идентифицирует враждебный вирус, она запускает процесс уничтожения его ДНК.

Ученым удалось обратить этот механизм защиты против самих же бактерий. Создание специальной CRISP-ПНК, нацеленной не на вирусную ДНК, а на ДНК конкретного штамма микроорганизма, приводит к его самоуничтожению. Таким образом иммунная реакция бактерий превращается в аутоиммунную. Несмотря на то что этот механизм самоуничтожения еще не полностью изучен, уже сейчас он позволяет очень избирательно и эффективно уничтожать патогенные микроорганизмы, в том числе обладающие высокой резистентностью к антибиотикам.

В ходе исследований на смешанных микробных культурах CRISP-ПНК уничтожали сальмонеллы без какого-либо негативного воздействия на непатогенную симбиотическую микрофлору желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Сложно переоценить точность такого подхода: CRISP-ПНК уничтожала только конкретный штамм, не затрагивая другие штаммы с почти идентичной ДНК. Подобный механизм уничтожения определенных бактерий впервые дает возможность контролировать количественный и качественный состав популяций микроорганизмов.

В настоящее время исследователи работают над проблемой доставки CRISP-ПНК к патогенным микроорганизмам в клинических условиях. В случае успешного создания методов доставки CRISP-ПНК новые препараты смогут избирательно воздействовать на конкретные штаммы патогенных микроорганизмов и благодаря точности действия будут

лишены многих недостатков современных антибиотиков. Кроме того, с помощью таких средств могут быть преодолены большинство видов резистентности.

Chase L. Beisel et al. mBio vol. 5 no. 1 e00928-13 doi: 10.1128/mBio.00928-13. Epub 2014 Jan 28

##### Генетически обусловленные механизмы антибиотикорезистентности *Streptomyces platensis*

Эффективная терапия определенных инфекционных заболеваний в настоящее время не является единственной целью создания новых противомикробных препаратов. Помимо разработки действенных и безопасных антибиотиков, исследователи стремятся также предотвратить развитие резистентности к этим препаратам. По мнению ученых из Научно-исследовательского института Скриппса (США), ключ к решению данной проблемы лежит в тщательном изучении механизмов резистентности некоторых микроорганизмов.

Особый интерес для изучения механизмов резистентности представляет *Streptomyces platensis*, которая защищает себя от других микроорганизмов, выделяя противомикробные химические соединения. *S. platensis* принадлежит к крупному семейству бактерий, продуцирующих около 2/3 всех потенциально полезных антибиотиков природного происхождения. Одними из представителей таких антибиотиков, которые были открыты сравнительно недавно, являются платенцин и платенсимидин. *S. platensis* продуцирует платенцин и платенсимидин для защиты от других микроорганизмов. Указанные вещества ингибируют синтез жирных кислот, нарушение которого препятствует формированию клеточной стенки бактерий. Однако до недавнего времени оставалось загадкой, почему платенцин и платенсимидин уничтожают другие бактерии, не затрагивая *S. platensis*.

В ходе исследования удалось выявить два генетических механизма резистентности к платенцину и платенсимидину. В двух генах *S. platensis* заложена информация о значительном упрощении синтеза жирных кислот. Этот важный биохимический процесс настолько упрощается, что бактерия теряет восприимчивость к воздействию платенцина и платенсимидина.

Таким образом, генетически обусловленные механизмы ауторезистентности *Streptomyces platensis* позволяют приблизиться к пониманию антибиотикорезистентности многих патогенных микроорганизмов.

Ryan M. Peterson et al. Chemistry & Biology; doi: 10.1016/j.chembiol.2014.01.005 2014 Feb 20

Підготував **Ігорь Кравченко**