



Острая респираторная вирусная инфекция и бронхообструктивный синдром: патогенетическая взаимосвязь и тактика клинициста

В.И. Купаев

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) часто ассоциируется с бронхообструктивным синдромом. Игнорирование последнего приводит к хронизации кашля, прогрессированию одышки, существенному снижению качества жизни пациентов. В статье подробно разбираются патогенетические связи между ОРВИ и гиперреактивностью дыхательных путей, а также тактика клинициста по лечению больных с помощью комбинированных препаратов муколитика и β_2 -агониста.

Ключевые слова: вирусная инфекция респираторного тракта, эпителиальная клетка бронхов, бронхиальная обструкция, амброксол, сальбутамол.

Осенне-зимний период всегда сопровождается ростом заболеваемости острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ). Взрослые переносят по 2–4 ОРВИ за год, дети болеют гораздо чаще. Это влечет за собой значительные экономические и социальные последствия для общества [1].

Вирус гриппа является бесспорным лидером по тяжести заболеваний респираторного тракта. Но ОРВИ вызывается и другими вирусами, такими как парагрипп, вирус Коксаки, ЕСНО, коронавирус, риновирус, вирус герпеса, аденовирус. Отдельно следует сказать о респираторно-синцитиальном вирусе (РСВ), вызывающем бронхиты, бронхиолиты и являющемся частой причиной госпитализации детей, особенно в раннем возрасте [2]. В старшей возрастной группе респираторные вирусы служат причиной обострений имеющихся хронических неинфекционных заболеваний дыхательных путей в случае репликации вируса, персистирующего в респираторном тракте [3]. Развивается активный воспалительный процесс, повышающий чувствительность рефлексогенных зон слизистой оболочки бронхов, что вызывает мучительный кашель, одышку, свистящее дыхание. Приступы кашля могут провоцироваться лю-

быми раздражающими воздействиями: низкой температурой, резкими запахами, табачным дымом и др. При остром бронхите (ОБ) возможно развитие бронхообструктивного синдрома, проявляющегося одышкой, свистящим дыханием [4].

Патогенетическая взаимосвязь между ОРВИ и бронхообструктивным синдромом

Мишенью для респираторных вирусов являются эпителиальные клетки бронхов, контролирующие иммунный ответ респираторного тракта. Эти клетки выступают основным компонентом врожденной защиты легких. Они ответственны за формирование полупроницаемого барьера, индуцибельной секреции антибактериальных муцинов и воспалительных хемокинов [5]. Эпителиальные клетки бронхов действуют как важная часть врожденных и адаптивных иммунных реакций, запускаемых возбудителями респираторного тракта. Эпигенетическая дисрегуляция: тяжелые инфекции, иммунодефицит – является одним из потенциальных механизмов запуска гиперреактивности дыхательных путей. Эти процессы объясняют патогенетическую взаимосвязь между ОРВИ и развитием бронхообструктивного синдрома.

На экспериментальных моделях заражения человека РНК-вирусами и аллергенами получены доказательства сильного врожденного вос-

Виталий Иванович Купаев – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой семейной медицины ИПО ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

Контактная информация: vk1964sam@rambler.ru



палительного ответа на воздействие этих агентов. Риновирусы вызывают быстрый окислительный ответ, связанный с секрецией респираторным эпителием хемокинов (интерлейкина-33 (ИЛ-33)), Th2-воспалением (Th2 – Т-хелперы 2-го типа), включая отсроченную эозинофилию [6, 7]. При РСВ-инфекции репликация вируса происходит по всему эпителию нижних дыхательных путей. Это вызывает миграцию нейтрофилов и активацию Т-клеток памяти CD8 [8]. В результате развивается чрезмерная активация лимфоцитов, приводящая к патологии респираторного тракта. Одним из общих патогенетических механизмов выступает костимуляторная молекула CD161, экспрессируемая в подмножествах лимфоцитов Th2 и Th17, участвующих в стимуляции респираторного воспаления. Обнаружено, что лиганд CD161 LLT1 экспрессирован на клетках респираторного эпителия и способствует активации названных провоспалительных лимфоцитов при ОРВИ. Экспрессия LLT1 респираторным эпителием в ответ на воздействие респираторных вирусов представляет новую связь между врожденным иммунитетом и активацией лимфоцитов [9].

Эпителиальные клетки бронхов превратились в главные дозорные клетки обострений при хронических заболеваниях дыхательных путей. Эпителий динамически перепрограммируется в ответ на повреждение, чтобы стимулировать врожденное воспаление, рекрутирование нейтрофилов, мезенхимальный переход и пролиферацию миофибробластов. Исследования на геномном и протеомном уровнях показывают различие между разными типами эпителиальных клеток в продукции врожденных цитокинов в ответ на РСВ-инфекцию. Эпителиальные клетки бронхиолярного происхождения селективно секретируют ряд хемокинов: TSLP (Th2-поляризованный цитокин), CCL20 (мукогенный цитокин) и ИЛ-6, транскрипционный фактор (NF-κB-зависимый белок), которые стимулируют экспрессию Th2 и муцина, важных для патогенеза РСВ-индуцированных инфекций нижних дыхательных путей [10].

Таким образом, воспалительный ответ при ОРВИ становится схожим с иммуноглобулин Е-зависимым механизмом, что, в свою очередь, объясняет развитие гиперреактивности бронхов и формирование синдрома бронхиальной обструкции у пациентов с простым ОБ [11, 12].

Тактика клинициста при ОРВИ и развитии бронхообструктивного синдрома

Кашель – самый частый симптом при ОРВИ. Нередко он может сочетаться со свистящим ды-

ханием, одышкой, что свидетельствует об обструкции дыхательных путей. Эти симптомы могут беспокоить пациента месяцами, заставляя неоднократно обращаться за медицинской помощью к различным специалистам первичного звена здравоохранения. В реальной врачебной практике часто устанавливается диагноз ОБ или трахеобронхита и сразу назначается лечение для пациента с соответствующим диагнозом. Очень редко участковый терапевт пытается провести дифференциальную диагностику для исключения других заболеваний легких и внелегочных причин кашля.

Хотя общеизвестно, что ОБ – воспалительное заболевание бронхов, чаще всего вирусной этиологии, в рекомендациях врачей самыми часто назначаемыми препаратами являются муколитики, отхаркивающие средства растительного происхождения и антибиотики. Редко в назначениях можно встретить противовирусные препараты и бронхолитики. Так, анализ 4952 случаев неосложненных ОРВИ у пациентов в возрасте 1–17 лет в многоцентровом отечественном исследовании ПАТРИОТ показал, что антибиотики назначались в 59,6% случаев. В 8 из 18 городов, принимавших участие в исследовании, антибиотики назначались в 100% случаев. Доля пациентов с ОБ, получавших системные антибиотики (96%), практически соответствовала таковой при внебольничной пневмонии (97%) [13]. Еще в одном исследовании из 3616 посещений по поводу неосложненного ОБ в 2244 случаях (62,1%) лечение проводилось антибиотиками, которые чаще всего назначались пациентам в возрасте 18–39 лет (66,9%), на 2-м месте по частоте назначений антибиотиков были пациенты в возрасте 65 лет и старше (59,0%). Среди антибактериальных препаратов у молодых пациентов преобладали макролиды, а пациентам старше 65 лет чаще назначались фторхинолоны. Авторы проведенного исследования совершенно справедливо призывают к сокращению нежелательного использования антибиотиков для терапии неосложненного ОБ, особенно у молодых людей [14].

Бесполезность назначения антибиотиков при неосложненном ОБ наглядно иллюстрируют результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, включавшего 416 пациентов, разделенных на 3 группы. В нем не выявлено различий по количеству дней с частым кашлем между пациентами с неосложненным ОБ и слизистой мокротой, получавшими ибупрофен, амоксициллин/клавулановую кислоту или плацебо, но частота побочных эффектов составила 12% у лиц, принимавших антибиотики, 5% в группе ибупрофена, 3% в группе плацебо [4].



Следовательно, врач первичного звена при диагностике ОБ должен уточнить, с каким вариантом течения заболевания он столкнулся, с осложненным или неосложненным ОБ, чтобы определиться с тактикой лечения пациента.

Неосложненный ОБ сопровождается такими симптомами, как сухой, а затем влажный кашель, субфебрилитет. Сохранение кашля более 6–8 нед свидетельствует о транзиторной гиперреактивности бронхов. В этом случае будут оправданы противовирусная терапия, применение муколитиков и мукорегуляторов, бронхорасширяющих препаратов.

Признаками осложненного ОБ являются:

- гнойная мокрота и фебрильная лихорадка более 3 сут;
- сохранение кашля с мокротой, лихорадки более 10 дней от начала заболевания;
- признаки инфекции *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*;
- иммунодефицит;
- преморбидная патология, предрасполагающая к развитию пневмонии;
- уровень С-реактивного белка >10 мг/л.

Только в этом случае назначаются антибактериальные препараты. Следует отметить, что при назначении антибиотиков нельзя руководствоваться только гнойным характером мокроты при остром кашле. Гнойный характер мокроты отражает фазу воспаления вирусной, бактериальной и небактериальной природы, проявляясь увеличением числа лейкоцитов и слущенных эпителиальных клеток слизистых оболочек дыхательных путей.

Итак, можно выделить два ключевых звена, ухудшающих кашель при ОБ: нарушение мукоцилиарного клиренса и бронхообструктивный синдром.

Многие лекарственные препараты, применяемые в пульмонологии, способны изменять количественные и качественные характеристики бронхиального секрета, влиять на функцию мерцательного эпителия и легочный клиренс, улучшать бронхиальную проходимость [1].

В последнее время стали всё шире применяться комбинированные препараты, улучшающие легочный клиренс, в состав которых входят бромгексин, гвайфенезин, сальбутамол, ментол. Одним из таких комбинированных препаратов является Джосет. Форма его выпуска – сироп 100 мл. В 10 мл сиропа содержится: сальбутамол сульфат 2 мг, бромгексина гидрохлорид 4 мг, гвайфенезин 100 мг и ментол 1 мг.

Джосет одновременно воздействует практически на все звенья патогенеза острых и хронических бронхолегочных заболеваний, сопро-

вождающихся образованием трудноотделяемого вязкого секрета.

Проведенное в реальной клинической практике рандомизированное исследование по сравнительной оценке назначения муколитика/ β_2 -агониста (Джосет) или одного муколитика (амброксол) для лечения неосложненного ОБ продемонстрировало преимущество комбинации по сравнению с монотерапией амброксолом [15]. Анализ полученных результатов показал, что длительность отхождения мокроты у пациентов с ОБ, принимавших Джосет, была на 2,5 дня меньше, чем в группе сравнения. Кашель держался у больных относительно недолго как в той, так и в другой группе, но к концу наблюдения в группе, принимавшей Джосет, пациентов с жалобами на кашель практически не было, тогда как в группе сравнения их оставалось 21,8%. Были также установлены различия между группами по скорости уменьшения силы и интенсивности кашля: в группе, принимавшей Джосет, этот показатель составил $10,6 \pm 3,7$ дня, в группе сравнения – $13,4 \pm 2,8$ дня. Отсутствие динамики изменения артериального давления в обеих группах продемонстрировало, что сальбутамол не вызывал подъема артериального давления, что доказывает безопасность препарата Джосет при терапии ОБ в реальной врачебной практике [15].

В конце 2019 г. в России был зарегистрирован новый препарат Джосет Актив. Главное отличие этого препарата от предыдущего состоит в том, что в нем молекула пролекарства – бромгексина – заменена на амброксол. Препарат содержит 30,00 мг амброксола гидрохлорида, 100,00 мг гвайфенезина, 2,40 мг сальбутамол сульфата (2,00 мг в пересчете на сальбутамол). Амброксол действует так же, как бромгексин, но превосходит его по скорости мукокинетического действия. Под влиянием амброксола происходит увеличение синтеза сурфактанта и уменьшение его распада в легочной ткани [16]. Изменяется концентрация сурфактантных протеинов А (SP-A), SP-D, SP-B, SP-C в клетках и в бронхиальном секрете, что нормализует его реологические свойства, уменьшая прилипание периллиарной жидкости к эпителиальным клеткам, улучшает отхождение слизи [17].

Амброксол помимо мукокинетического и секретолитического действия оказывает противовоспалительный, антиоксидантный и местный анестетический эффект [18]. Увеличение уровня эндогенных ингибиторов протеаз в бронхиальном секрете в ранней фазе вирусной инфекции, стимуляция выработки сурфактанта, иммуноглобулинов А и G объясняют противовирусное, иммуномодулирующее свойство препарата [19].



Это действие препарата является особенно ценным на ранних этапах борьбы с ОРВИ.

Таким образом, при ОРВИ в большинстве случаев в качестве патогенетической и симптоматической терапии можно рекомендовать пациенту комбинированный препарат амброксола/сальбутамола, который одновременно действует на все звенья патогенеза ОБ, предотвращая развитие инфекционных осложнений и бронхообструктивного синдрома. Чем раньше эта терапия будет назначена, тем быстрее будет достигнут клинический эффект.

Список литературы

1. Чучалин А.Г., Абрисимов В.Н. Капель. 3-е изд., пер. и доп. М.: Человек и лекарство; 2014. 105 с.
2. Zhang L, Li H, Hai Y, Yin W, Li W, Zheng B, Du X, Li N, Zhang Z, Deng Y, Zeng R, Wei L. CpG in combination with an inhibitor of notch signaling suppresses formalin-inactivated respiratory syncytial virus-enhanced airway hyperresponsiveness and inflammation by inhibiting Th17 memory responses and promoting tissue-resident memory cells in lungs. *Journal of Virology* 2017 Apr;91(10). pii: e02111-6.
3. Liu P, Jamaluddin M, Li K, Garofalo RP, Casola A, Brasier AR. Retinoic acid-inducible gene 1 mediates early antiviral response and Toll-like receptor 3 expression in respiratory syncytial virus-infected airway epithelial cells. *Journal of Virology* 2007 Feb;81(3):1401-11.
4. Woodheard M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Verheij TJM; European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *European Respiratory Journal* 2005 Dec;26(6):1138-80.
5. Whitsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nature Immunology* 2015 Jan;16(1):27-35.
6. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BM, Shamji BW, Trujillo-Torralbo MB, Footitt J, Jerico Del-Rosario, Telcian AG, Nikonova A, Zhu J, Aniscenko J, Gogsadze L, Bakhsoliani E, Traub S, Dhariwal J, Porter J, Hunt D, Hunt T, Stanciu LA, Khaitov M, Bartlett NW, Edwards MR, Kon OM, Mallia P, Papadopoulos NG, Akdis CA, Westwick J, Edwards MJ, Cousins DJ, Walton RP, Johnston SL. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations *in vivo*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014 Dec;190(12):1373-82.
7. Message SD, Laza-Stanca V, Mallia P, Parker HL, Zhu J, Kebadze T, Contoli M, Sanderson G, Kon OM, Papi A, Jeffery PK, Stanciu LA, Johnston SL. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2008 Sep;105(36):13562-7.
8. Jozwik A, Habibi MS, Paras A, Zhu J, Guvenel A, Dhariwal J, Almond M, Wong EHC, Sykes A, Maybeno M, Del Rosario J, Trujillo-Torralbo MB, Mallia P, Sidney J, Peters B, Kon OM, Sette A, Johnston SL, Openshaw PJ, Chiu C1. RSV-specific airway resident memory CD8+ T cells and differential disease severity after experimental human infection. *Nature Communications* 2015 Dec;6:10224.
9. Satkunanathan S, Kumar N, Bajorek M, Purbhoo MA, Culley FJ. Respiratory syncytial virus infection, TLR3 ligands, and proinflammatory cytokines induce CD161 ligand LLT1 expression on the respiratory epithelium. *Journal of Virology* 2014 Mar;88(5):2366-73.
10. Brasier AR. Therapeutic targets for inflammation-mediated airway remodeling in chronic lung disease. *Expert Review in Respiratory Medicine* 2018 Nov;12(11):931-9.
11. Mäkelä MJ, Tripp R, Dakhama A, Park JW, Ikemura T, Joetham A, Waris M, Anderson LJ, Gelfand EW. Prior airway exposure to allergen increases virus-induced airway hyperresponsiveness. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003 Nov;112(5):861-9.
12. Гайсина А.Р., Шиловский И.П., Никонова А.А., Сундукова М.С., Зарецкая М.А., Смирнов В.В., Камышников О.Ю., Иванова А.С., Хаитов М.Р. Изучение баланса Th1/Th2-иммунного ответа при вирус-индуцированных осложнениях бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал* 2016;4-5:20-8.
13. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К., Дудникова Э.В., Сакулина И.Б., Мальцев С.В., Спичак Т.В., Сероклинов В.Н., Чиркова О.И., Климова Н.В., Шуматова Т.А., Батищева Г.А., Хохлова С.П., Крюкова Л.А., Манеров Ф.К., Каганова Т.И., Павлинова Е.Б., Косенко И.М., Кондюрина Е.Г., Черная Н.Л., Захаренков И.А. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия* 2016;25(2):20-7.
14. Grigoryan L, Zoorob R, Shah J, Wang H, Arya M, Trautner BW. Antibiotics prescribing for uncomplicated acute bronchitis is highest in younger adults. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 2017 Oct;6(4). pii: E22. doi: 10.3390/antibiotics6040022.
15. Купаев В.И., Щелкунова Л.А., Гущина Ю.М., Киргизова О.А., Каштанова Н.В. Мукоактивная терапия острого бронхита: что лучше назначить в реальной общей врачебной практике? *Доктор.Ру* 2017;5(134):47-50.
16. Клячкина И.Л., Синопальников А.И. Амброксол в программе лечения хронических бронхолегочных заболеваний. *Практическая пульмонология* 2018;2:83-92.
17. Seifart C, Clostermann U, Seifart U, Müller B, Vogelmeier C, von Wichert P, Fehrenbach H. Cell-specific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005 Feb;203(1):27-35.
18. Zhang SJ, Jiang JX, Ren QQ, Jia YL, Shen J, Shen HJ, Lin XX, Lu X, Xie QM. Ambroxol inhalation ameliorates LPS-induced airway inflammation and mucus secretion through the extracellular signal-regulation kinase 1/2 signaling pathway. *European Journal of Pharmacology* 2016 Mar;775:138-48.
19. Yang B, Yao DF, Ohuchi M, Ide M, Yano M, Okumura Y, Kido H. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *The European Respiratory Journal* 2002 May;19(5):952-8.

Acute Respiratory Viral Infection and Bronchial Obstructive Syndrome: Pathogenetic Relationship and Clinician's Tactics

V.I. Kupaev

Acute respiratory viral infection is often associated with bronchial obstructive syndrome. Ignoring the latter leads to chronic cough, dyspnea progression, and significant decrease in quality of life of patients. The article discusses pathogenetic relationships between acute respiratory viral infections and airway hyperresponsiveness, as well as clinician's tactics for treating patients with combined drugs containing mucolytic and β_2 -agonist.

Key words: respiratory viral infection, bronchial epithelial cell, bronchial obstruction, ambroxol, salbutamol.