

Д.Ш. Мачарадзе

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

## Астма и вирусные инфекции у детей

### Contacts:

Macharadze Dali Shotaevna, PhD, professor of the Department of Allergology and Immunopathology of PFUR

Address: Mikluho-Maklaja Street, 6, Moscow, Russian Federation, 117198, Tel.: (495) 434-66-66, e-mail: dalim\_a@mail.ru

Article received: 21.01.2014, Accepted for publication: 30.01.2014

Вирусы — наиболее распространенные возбудители острых респираторных заболеваний у человека — чаще всего вызывают легкие симптомы простуды: кашель, насморк, повышение температуры тела. В то же время у 1/3 детей появляются симптомы поражения нижних дыхательных путей: одышка, свистящее дыхание, сильный кашель, дыхательная недостаточность. Вирусиндуцированные хрипы — это факторы риска развития бронхиальной астмы в раннем детстве. Последние клинические и научные данные позволяют сделать предположение, что чем более тяжело протекают респираторные инфекции вирусной этиологии у детей раннего возраста, тем выше у них риск развития бронхиальной астмы в последующем. Другая особенность состоит в том, что дети с аллергическими формами патологии болеют респираторными вирусными инфекциями намного чаще (и продолжительнее) по сравнению с неатопами. Использование ибупрофена в качестве жаропонижающего средства является безопасным для детей старше 3 мес, в т. ч. страдающих бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** респираторные вирусные инфекции, вирусиндуцированные хрипы, бронхиальная астма, температура, ибупрофен.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 124–128)

124

В период с 1980 по 2003 г. распространенность бронхиальной астмы (БА) у детей США увеличилась почти вдвое и составила ~6%. Похожие показатели роста наблюдали в большинстве стран мира. Выяснение истинной причины роста заболеваемости БА — одна из чрезвычайно важных задач современной науки.

Данные многочисленных эпидемиологических исследований подтвердили, что одним из значимых факторов риска развития рецидивирующих бронхообструкций/свистящего дыхания, а затем уже и БА у детей являются острые респираторные инфекции (ОРИ) вирусной этиологии.

Как известно, вирусы — наиболее распространенные возбудители ОРИ — чаще всего вызывают легкие симптомы простуды вызванные поражением верхних дыхательных путей: кашель, насморк, повышение температуры тела. Однако у 1/3 детей при инфицирова-

нии респираторными вирусами появляются симптомы поражения нижних дыхательных путей: одышка, свистящее дыхание, сильный кашель, дыхательная недостаточность [1].

Существует предположение, что чем более тяжело протекает ОРИ вирусного происхождения у детей раннего возраста, тем выше у них риск развития БА в последующем. Возможно, этому процессу больше способствуют ранее перенесенные бронхоолиты и/или повторные эпизоды свистящего дыхания, связанные с респираторными вирусами. Еще одна особенность, характерная главным образом для педиатрической практики, состоит в том, что дети с аллергическими болезнями болеют ОРИ намного чаще (и продолжительнее) по сравнению с неатопами [2].

Разумеется, в эпидемиологических исследованиях вирусиндуцированной БА не оценивали другие факторы

D.Sh. Macharadze

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

## Asthma and Viral Infections in Children

Viruses are the most common pathogens of acute respiratory diseases — most often causing mild symptoms of common cold: cough, runny nose, temperature increases. At the same time, 1/3 of children have the following symptoms of lower respiratory tract disorders: shortness of breath, wheezing, coughing, respiratory failure. Virus-induced wheezing are risk factors for development of asthma in childhood. Recent clinical and scientific data suggest: the more difficult are viral respiratory infections in young children, the higher their risk of asthma later on. Another feature is that children with allergic diseases are much more likely to have viral respiratory infections (and with longer clinical course), compared with children without atopy. The use of ibuprofen is safe for children over 3 months, including suffering from bronchial asthma.

**Key words:** acute respiratory infections, virus-induced wheezing, bronchial asthma, temperature, ibuprofen.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (1): 124–128)

риска (в т.ч. факторы окружающей среды, особенности иммунитета индивидуума, генетические факторы и т.п.), и потому не была установлена причинно-следственная связь. Более того, такое воздействие различно у разных вирусов [1–6].

В настоящее время исследователи выделяют отдельные кластеры случаев БА и различные ее фенотипы у детей и взрослых. Научно подтверждено, что они обусловлены разными причинами, ввиду чего подход к терапии должен варьировать. Один из сложных фенотипов БА — вирусиндуцированная астма.

### **ПОЧЕМУ РАЗВИВАЕТСЯ ВИРУСИНДУЦИРОВАННАЯ АСТМА**

С момента публикации в 2007 г. обширного обзора экспертов Европейского респираторного общества, который был полностью посвящен механизмам вирусиндуцированной бронхиальной астмы, ответов на многие вопросы патогенеза и лечения до сих пор не получено [6]. Так, в документе были детально рассмотрены следующие вопросы: экспериментальная модель вирусиндуцированной астмы; вирусиндуцированная бронхиальная гиперчувствительность; структурные клетки и внеклеточный матрикс; иммунные клетки и их функции (нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги, тучные, Т и В клетки); медиаторы; нейрогенные механизмы; молекулярные пути — взаимодействие между вирусной инфекцией и другими факторами (атопия, аллергены, поллютанты). Документ содержит ссылку на 162 научных публикации. Следует признать, что в итоге ведущим ученым не удалось прийти к точному заключению о том, каковы основные механизмы развития вирусиндуцированной БА: доказательства, подтверждающие такую причинную связь, являются слабыми, а механизмы — недостаточно понятными. Как показывает анализ данных литературы, наиболее значимы в этих процессах 2 фактора: генетические особенности, детерминирующие восприимчивость организма к тяжелым вирусным инфекциям, и нарушения врожденной и адаптивной иммунной системы в ответ на вирусную инфекцию. В частности, речь идет о дефиците продукции эпителиальными клетками противовирусных интерферонов (ИФН) I типа — ИФН  $\alpha$  и  $\beta$ , которые в норме через активацию Toll-подобного рецептора 3 распознают РНК вируса, что ведет к апоптозу инфицированных клеток, ограничению репликации вируса и его высвобождению [6].

В свою очередь, многообразие респираторных вирусов (описано более 200 различных типов) и их взаимодействие с другими триггерами резко увеличивают не только вероятность развития БА, но и частоту ее обострений. Хорошо известно, что 80% всех обострений БА у взрослых связано с простудными заболеваниями [3]. Аналогичная ассоциация характерна и для «педиатрической» бронхиальной астмы: респираторные вирусы были обнаружены у 78% детей в приступном периоде заболевания [4].

Ученые полагают, что вирусиндуцированные эпизоды свистящего дыхания могут быть одной из причин или признаков, указывающих на развитие БА в последующем [2]. Это противоречит широко распространенной «гипотезе

гигиены», согласно которой ОРИ вирусной этиологии должны способствовать предотвращению развития БА. Многочисленные клинические наблюдения демонстрируют, что на самом деле они повышают вероятность возникновения заболевания [1–3]. Возможно, в большей степени это касается даже неаллергической формы БА, в особенности если инфекции протекают тяжело [2].

Десятилетний период наблюдений позволил ученым из Осло прийти к заключению, противоречащему «гипотезе гигиены»: перенесенные в раннем возрасте ОРИ не оказывают протективного эффекта в отношении развития БА, аллергического ринита или сенсibilизации, а напротив, повышают риск [5].

В недавних исследованиях показано, что для активации клеток, ответственных за развитие сложного процесса, который в итоге приводит к эпизодам свистящего дыхания, хроническому воспалению, гиперреактивности бронхов и так далее, разные вирусы дают различный ответ. Наиболее часто со свистящим дыханием, одышкой и риском развития БА ассоциированы инфекции нижних дыхательных путей, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), риновирусом, человеческим метапневмовирусом и вирусами гриппа [1–6]. Интересно отметить, что риск развития вирусиндуцированного свистящего дыхания наиболее высок у детей, еще в раннем детстве имевших сенсibilизацию и страдавших атопией (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) [7]. Установлено, что при вирусных инфекциях смешанной этиологии в 5–10 раз увеличивается степень тяжести ОРИ, бронхолита и БА у детей, госпитализированных в отделение детской реанимации [8].

В то же время около 70% детей переносят РСВ-инфекции в возрасте до 1 года и 100% — до 2 лет, причем иммунный ответ организма на вирус существенно варьирует [9]. У 1–2% детей РСВ вызывает тяжелый бронхолит. Такое течение болезни особенно распространено в группе недоношенных или детей с легочно-сердечной патологией. В последнее время таким детям для профилактики тяжелых РСВ-индуцированных инфекций назначают гуманизированные моноклональные антитела против РСВ (паливизумаб). По данным Sigurs и соавт., наблюдавших на протяжении 18 лет 47 детей в возрасте до 1 года, госпитализированных в связи с РСВ-инфекцией нижних дыхательных путей, пациенты достоверно чаще имели диагноз БА и выраженную сенсibilизацию к ингаляционным круглогодичным аллергенам по сравнению с контрольной группой [10]. При этом профилактическое использование паливизумаба снижало относительный риск повторных эпизодов свистящего дыхания на 80% у детей-неатофиков, но не оказывало никакого эффекта у грудных детей с наследственной отягощенностью по атопии [11]. Эти результаты указывают, что инфекции, вызванные РСВ, предрасполагают к рецидивирующим бронхообструкциям через механизмы, не связанные с атопией.

Благодаря улучшению метода диагностики путем полимеразной цепной реакции установлено, что риновирусы вызывают клинические проявления со стороны нижних и верхних дыхательных путей, включая тяжелые

приступы БА. У детей в возрасте до 6 лет этот возбудитель участвует в патогенезе БА даже в большей степени, чем другие вирусные патогены [12].

Человеческий метапневмовирус — недавно верифицированный РНК-вирус семейства *Paramyxoviridae* — чаще всего вызывает ОРВИ у детей до 6 мес, после чего может поражать еще неоднократно. Клинически такая инфекция схожа с РСВ-инфекцией. Однако в недавнем исследовании достоверной связи инфекции, вызванной метапневмовирусом, с эпизодами бронхообструкций, требующих госпитализации детей в возрасте старше 3 лет, обнаружено не было [13].

Человеческий вирус парагриппа может вызывать различные болезни: круп, бронхит, обострение БА, пневмонию, бронхиолит [1, 2]. Кроме того, вирусы гриппа являются причиной эпизодов бронхообструкций у детей младше 3 лет, хотя процент их обнаружения ниже, чем для РСВ. В Японии зарегистрирована пандемия гриппа H1N1, которая сопровождалась повышением частоты обострений БА, а также заболеваемости пневмонией, ателектазами легких по сравнению с сезонным вирусом гриппа [14]. Это наблюдение позволяет также предположить, что пандемия гриппа H1N1 может быть сильным фактором риска, способствующим развитию или обострению БА.

Роль других вирусов (энтеровирусов, HEV68 и т.д.), недавно идентифицированных у больных БА, менее изучена.

Дальнейшие исследования позволили ученым установить еще одну особенность: они выделили когорту детей высокого риска развития БА. К ним относятся дети, у которых вирусиндуцированное свистящее дыхание и/или БА были достоверно связаны с ОРВИ вирусной этиологии и лихорадкой в течение первого года жизни [15]. Также связь инфекций, протекающих с высокой температурой тела, с развитием БА была максимально выраженной в подгруппе детей, имевших атопическую сенсibilизацию в возрасте до 2 лет.

### ЛИХОРАДКА И АСТМА

Лихорадка — один из наиболее распространенных клинических симптомов у детей, который часто сопровождается ОРВИ. Принято считать, что повышение температуры — физиологический механизм, благоприятствующий устранению инфекции. Лихорадка замедляет рост и раз-

множение бактерий и вирусов, улучшает продукцию нейтрофилов и Т лимфоцитов в организме. При этом уровень повышения температуры не всегда коррелирует со степенью тяжести основного заболевания. Нет никаких доказательств того, что лихорадка вызывает долгосрочные неврологические осложнения [16]. Высокая температура тела помогает организму быстрее восстановиться от вирусных инфекций, хотя может вызвать дискомфорт у больного ребенка. Основная задача жаропонижающей терапии — не просто достичь нормализации температуры тела, но и улучшить общее состояние пациента. Физические методы охлаждения (растирание спиртом, уксусом) в случаях гипертермии более не рекомендуют использовать, поскольку их применение может привести к неблагоприятным реакциям, связанным с системной абсорбцией алкоголя [16, 17].

Как правило, с целью снижения температуры тела педиатры назначают детям ацетаминофен (парацетамол) и ибупрофен (Нурофен для детей), хотя, как известно, альтернативы им не существует, поскольку анальгин запрещен к применению у детей во многих странах мира. Жаропонижающий эффект обоих препаратов у 80% пациентов наступает в течение 30–60 мин (табл.). Проведено несколько сравнительных исследований, в которых оценивали эффективность ибупрофена и ацетаминофена. Установлено, что ибупрофен (в дозе 10 мг/кг) более эффективен, чем ацетаминофен (в дозе 15 мг/кг в дозе) в качестве жаропонижающего средства, когда препарат назначают однократно или повторно [16–19].

Основным аргументом в пользу широкого использования ацетаминофена с 90-х гг. прошлого века была не его эффективность, а скорее безопасность с точки зрения развития синдрома Рея (что возможно в случае приема ацетилсалициловой кислоты) и отсутствие влияния на свертываемость крови, функцию почек и желудочно-кишечный тракт [17]. Однако вскоре после этого ученые заговорили о вредном воздействии ацетаминофена на дыхательные пути, объясняя это несколькими причинами. Основной механизм — снижение содержания восстановленного глутатиона в дыхательных путях и увеличение активности основных радикалов кислорода, которые повреждают мышечную ткань, участвуют в бронхообструкции, бронхиальной гиперчувствительности, повышении сосудистой проницаемости, высвобождении провоспалительных медиаторов и нарушении функции

**Таблица.** Основная информация о жаропонижающих препаратах

Основные свойства и дозировка препарата	Ацетаминофен	Ибупрофен
Снижение температуры тела, °С	1–2	1–2
Время наступления эффекта, ч	< 1	< 1
Время пика эффекта, ч	3–4	3–4
Продолжительность воздействия, ч	4–6	6–8
Доза, мг/кг	10–15, каждые 4 ч	5–10, каждые 6 ч
Максимальная суточная доза, мг/кг	90 мг/кг	40 мг/кг
Максимальная суточная доза для взрослых, г/сут	4	2,4
Возраст назначения, мес	с 3	с 3

$\beta$ -рецепторов. Все эти эффекты могут иметь отношение к патогенезу БА и способствуют хроническому воспалению дыхательных путей [19, 20].

Позже в большом международном эпидемиологическом исследовании ISAAC, в котором участвовало 122 центра в 54 странах мира, исследователи собрали данные по использованию ацетаминофена и влиянию других факторов окружающей среды, которые потенциально могли участвовать в патогенезе или тяжести БА [21]. Оказалось, что ацетаминофен в разных странах использовали от 2 до 68% подростков [21] и 11–93% детей в возрасте 6–7 лет [22]. По результатам математической обработки полученных данных, увеличение сроков использования ацетаминофена коррелировало с распространенностью симптомов БА.

Разумной альтернативой ацетаминофену у детей, страдающих БА, является применение ибупрофена [23]. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании пациенты получали либо парацетамол (12 мг/кг), либо ибупрофен (5 или 10 мг/кг). Установлено, что в группе детей, принимавших ибупрофен, было достоверно меньше обострений БА по сравнению с детьми, лечившимися парацетамолом. Авторы утверждают, что это может быть обусловлено противовоспалительным действием ибупрофена.

Существует небольшая группа больных, которым не рекомендовано назначать не только ибупрофен. Это прежде всего дети с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте или любому нестероидному противовоспалительному препарату, а также страдающие назальным полипозом, ангионевротическим отеком или аспириновой БА.

Известно, что в диагностике непереносимости ацетилсалициловой кислоты и аспириновой астмы большую роль играет т.н. проблемно-ориентированный анамнез (фармакологический + аллергологический) [24, 25]. Выводы относительно распространенности непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов среди детей с БА мы делали на основании данных

собственного наблюдения — результатов ретроспективного анализа историй болезни 610 пациентов в возрасте 6–13 лет, наблюдавшихся амбулаторно в одном из респираторных центров г. Москвы [9]. Установлено, что 3% детей с БА имели в анамнезе различные клинические проявления непереносимости анальгетиков (кожные, респираторные, гастроинтестинальные или смешанные). Классический симптомокомплекс аспириновой триады диагностировали у 0,3% обследованных. Почти во всех случаях имела место гиподиагностика непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов при отсутствии у врача сведений относительно ее клинических проявлений, а также об особенностях лечения больных с аспириновой формой БА [25].

Для взрослых больных, страдающих непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов и БА, в качестве альтернативы может быть предложен селективный ингибитор циклооксигеназы 2 эторикокиб [26].

Таким образом, ОРИ, которые переносят дети в раннем возрасте и в последующей жизни, возможно, в большей степени указывают на вероятность заболеть БА. С другой стороны, любая респираторная инфекция вирусной этиологии для больных БА является триггером воспаления.

Ибупрофен остается препаратом выбора, который врач может рекомендовать в качестве жаропонижающего и болеутоляющего средства больным детям с трехмесячного возраста, в т.ч. пациентам, страдающим БА. При этом всегда следует помнить о многих возможных неблагоприятных реакциях, которые присущи всем нестероидным противовоспалительным препаратам.

В настоящее время ученые признают, что при БА практически невозможно управлять тем воспалением, которое запускается вирусной инфекцией [27].

Недавно в США было опубликовано сообщение о том, что ученые установили структуру антитела, с помощью которого организм борется с РСВ. Несомненно, это в скором времени поможет создать соответствующую вакцину, что делает будущие исследования крайне интересными.

## REFERENCES

1. Tregoning J., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23: 74–98.
2. Inoue Y., Shimojo N. Epidemiology of virus-induced wheezing/asthma in children. *Front. Microbiol.* 2013; 4: 391.
3. Nicholson K., Kent J., Ireland D. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ.* 1993; 307 (6910): 982–9986.
4. Grissell T., Powell H., Shafren D., Boyle M., Hensley M., Jones P., Whitehead B., Gibson P. Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (4): 433–439.
5. Nafstad P., Bert B., Skrondal A., Nystad P. Early Respiratory Infections, Asthma, and Allergy: 10-Year Follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics.* 2005; 116: 255–262.
6. Papadopoulos N., Xepapadaki P., Mallia P., Brusselle G., Watelet J.B., Xatzipsalti M., Foteinos G., van Drunen C.M., Fokkens W.J., D'Ambrosio C., Bonini S., Bossios A., Lztvall J., van Cauwenberge P., Holgate S.T., Canonica G.W., Szczeklik A., Rohde G., Kimpen J., Pitkdranta A., Makela M., Chanez P., Ring J., Johnston S.L. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document. *Allergy.* 2007; 62: 457–470.
7. Jackson D., Evans M., Gangnon R., Tisler C., Pappas T., Lee W., Gern J., Lemanske R., Jr. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 281–285.
8. Papadopoulos N., Stanciu L., Papi A., Holgate S., Johnston S. A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. *Thorax.* 2002; 57: 328–332.
9. Kuehni C., Spycher B., Silverman M. Causal links between RSV infection and asthma: no clear answers to an old question. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 1079–1080.
10. Sigurs N., Aljassim F., Kjellman B., Robinson P.D., Sigurbergsson F., Bjarnason R. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010; 65: 1045–1052.

11. Simoes E.A., Carbonell-Estrany X., Rieger C.H., Mitchell I., Fredrick L., Groothuis J. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 256–262.
12. Jackson D., Gangnon R., Evans M., Roberg K., Anderson E., Pappas T.E. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 667–672.
13. Williams J., Tollefson S., Heymann P., Carper H., Patrie J., Crowe J. Human metapneumovirus infection in children hospitalized for wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 1311–1312.
14. Hasegawa S., Hirano R., Hashimoto K., Haneda Y., Shirabe K., Ichiyama T. Characteristics of atopic children with pandemic H1N1 influenza viral infection: pandemic H1N1 influenza reveals ‘occult’ asthma of childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011; 22: 119–123.
15. Kusel M., Kebabdzte T., Johnston S., Holt P., Sly P. Febrile respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 876–882.
16. Sullivan J., Farrar H. Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics.* 2011; 127: 580–587.
17. Mahar A.F., Allen S.J., Milligan P., Suthumnirund S., Chotpitayasonndh T., Sabchareon A., Coulter J.B.S. Tepid sponging to reduce temperature in febrile children in a tropical climate. *Clin. Pediatr. (Phila).* 1994; 33: 227–231.
18. Kader A., Hildebrandt T., Powell C. How safe is ibuprofen in febrile asthmatic children? *Arch. Dis. Child.* 2004; 89: 885–886.
19. Martinez-Gimeno A., Garcha-Marcos L. The association between acetaminophen and asthma. Should its pediatric use be banned? *Exp. Rev. Resp. Med.* 2013; 7 (2): 113–122.
20. Dimova S., Hoet P., Dinsdale D., Nemery B. Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes *in vitro*. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005; 37: 1727–1737.
21. Beasley R., Clayton T., Crane J. ISAAC Phase Three Study Group. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 171–178.
22. Beasley R., Clayton T., Crane J., von Mutius E., Lai C.K., Montefort S., Stewart A. ISAAC Phase Three Study Group. Collaborators (96). Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet.* 2008; 372: 1039–1048.
23. McIntyre J., Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch. Dis. Child.* 1996; 72: 164–167.
24. Balabolkin I.I., Macharadze D.Sh. *Allergologija — Allergology.* 1999; 4: 29–31.
25. Macharadze D.Sh. *Lechashhij vrach — Practicing Doctor.* 2004; 3: 42–45.
26. Koschel D., Weber N., Hiffken G. Tolerability to etoricoxib in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2013; 23: 275–280.
27. Macharadze D.Sh. *Lechashhij vrach — Practicing Doctor.* 2009; 10: 73–76.