

Вирусиндуцированная бронхиальная астма: возможности профилактики и лечения

Н.М.Ненашева✉

ГБОУ ВПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Большинство пациентов, страдающих бронхиальной астмой, достигают контроля заболевания в результате терапии ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами, однако эти препараты могут быть недостаточно эффективными в терапии вирусиндуцированных обострений астмы. Респираторные вирусные инфекции являются наиболее частой причиной развития бронхообструктивного синдрома у маленьких детей и наиболее частыми триггерами обострений астмы у детей, подростков и взрослых. В настоящей статье рассматриваются взаимосвязь респираторных вирусов и аллергенов, причины развития вирусиндуцированных обострений бронхиальной астмы, а также роль антилейкотриеновых препаратов в терапии астмы и профилактике вирусиндуцированных обострений.

Ключевые слова: респираторные вирусы, вирусиндуцированная астма, монтелукаст.

✉ rmapo@rmapo.ru

Для цитирования: Ненашева Н.М. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: возможности профилактики и лечения. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 70–79.

Virus-induced asthma: possible prevention and treatment

N.M.Nenasheva✉

Russian Medical Academy for Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

Most patients suffering from bronchial asthma achieved disease control as a result of therapy with inhaled corticosteroids and β_2 -agonists, but these drugs may be ineffective in the treatment of virus-induced asthma exacerbations. Respiratory viral infections are the most common cause of broncho-obstructive syndrome in young children and the most frequent triggers of asthmatic exacerbations in children, adolescents and adults. This article discusses the relationship of respiratory viruses and allergens, causes of virus-induced asthma exacerbations, as well as the role of antileukotriene drugs in the treatment of asthma and prevention of virus-induced exacerbations.

Key words: respiratory viruses, virus-induced asthma, montelukast.

✉ rmapo@rmapo.ru

For citation: Nenasheva N.M. Virus-induced asthma: possible prevention and treatment. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 70–79.

Введение

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему является одним из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний человека, причем среди всех возрастных популяций. Эпидемиологические исследования, выполненные в нашей стране, свидетельствуют, что распространенность БА среди детей составляет от 5,6 до 12,1% [1], а среди взрослых – 6,9%, по данным недавнего исследования, выполненного по международному протоколу Всемирного альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями (GARD) [2]. Несмотря на фенотипическую гетерогенность БА, большинство пациентов достигают контроля заболевания в результате лечения ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) и β_2 -агонистами [3]. Однако даже у пациентов с контролируемой БА респираторные вирусные инфекции (РВИ) могут привести к потере контроля и развитию обострения БА [4], а у детей вызвать развитие бронхообструктивного синдрома и дебют БА [5, 6].

Респираторные вирусные инфекции – причина бронхообструктивного синдрома у детей

Как известно, вирусные инфекции, вызванные респираторными вирусами, к которым относятся риновирусы, метапневмовирусы, респираторные синцитиальные вирусы (РС-вирусы), грипп и парагрипп, являются наиболее частыми провоцирующими факторами бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей. В одном из популяционных исследований было показано, что наличие в анамнезе перенесенных в раннем детстве бронхитов или крупа, связанных с вирусной инфекцией, является предиктором повышенной бронхиальной гиперреактивности и клинического проявления атопии в последующие годы [7]. Дети, которые перенесли инфекции нижних дыхательных путей, вызванные РС-вирусом, имеют в 3–4 раза выше риск развития синдрома свистящего дыхания (БОС) в течение младшего школьного возраста [5, 6, 8]. Взаимосвязь между РС-инфекцией и последующим развитием БА меняется с возрастом и зависит от тяжести перенесенного РС-заболе-

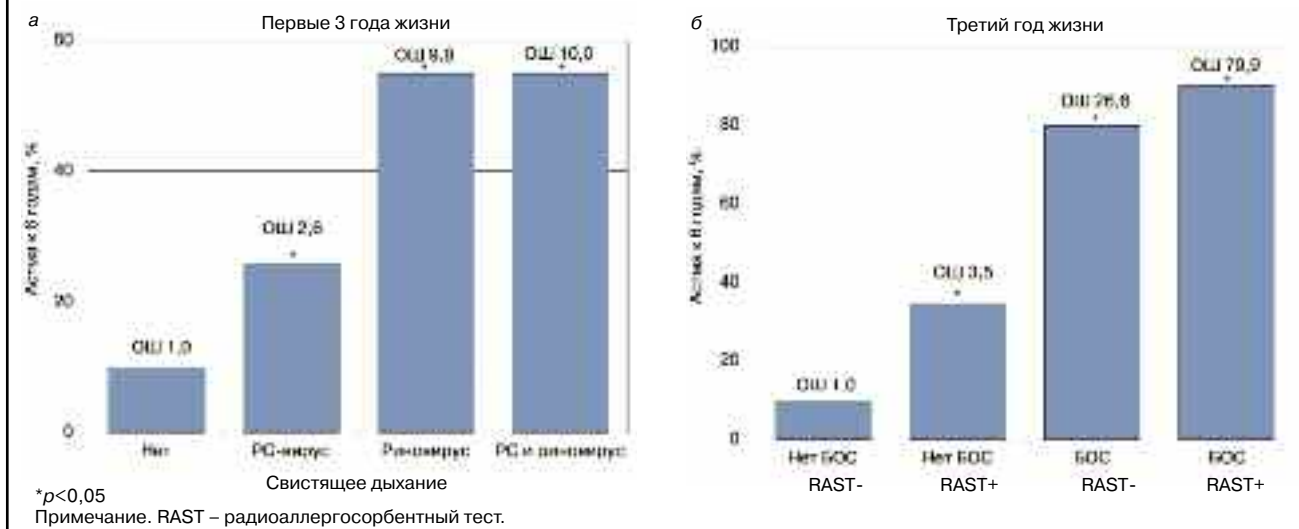
вания дыхательных путей, что продемонстрировал недавний метаанализ, в котором было показано, что существенно чаще БА развивалась у детей с тяжелой, требующей госпитализации РС-инфекцией [9].

Исследования свидетельствуют, что риновирусная инфекция является еще более сильным предиктором развития последующей астмы [10, 11]. Вероятность развития БА при индуцированном вирусом БОС у детей в возрасте до 3 лет, коррелирующем с наличием БА к 6 годам, была почти в 4 раза выше при риновирусной инфекции по сравнению с РС-вирусами – отношение шансов (ОШ) 9,8, по сравнению с 2,6 – и достигала ОШ 10 для обоих вирусов, обнаруживаемых одновременно. Это предполагает более важную этиологическую роль в отношении развития БА для риновирусов, чем для РС-вирусов [9, 12, 13].

В некоторых исследованиях ассоциация между вирусным заболеванием дыхательных путей и последующей БА зависит от сопутствующего атопического заболевания, предполагая, что на ранних этапах развития астмы взаимосвязь между атопией и инфекцией нижних дыхательных путей может иметь решающее значение [10]. Как показывают исследования, свистящее дыхание на фоне РВИ (РС-вирусы, риновирусы и особенно их сочетание) у детей первых 3 лет жизни существенно повышает риск развития детской БА в последующие годы (рис. 1, а) [14], равно как и сенсibilизация к аэроаллергенам, появившаяся у детей первых 3 лет жизни, значительно повышает риск развития детской БА, который становится особенно высоким (ОШ 80) при сочетании с БОС в результате РВИ (рис. 1, б) [11, 15].

Вместе с тем одним из факторов, осложняющих понимание взаимосвязи между свистящим дыханием в результате вирусного заболевания нижних дыхательных путей и последующей БА, являются противоречивые результаты долговременных когортных исследований, изучающих связь между фенотипом свистящего дыхания в раннем детском возрасте и развитием астмы. Некоторые дети, которые развивают БОС в возрасте до 3 лет, продолжают иметь эти проявления и к 6 годам. Однако не все дети развивают персистирующий БОС. Кроме этого, есть дети, которые

Рис. 1: а – свистящее дыхание на фоне РВИ (РС-вирусы, риновирусы и особенно их сочетание) у детей первых 3 лет жизни существенно повышает риск развития детской БА в последующие годы [14]; б – сенсibilизация к аэроаллергенам у детей первых 3 лет жизни значительно повышает риск развития детской БА, который становится особенно высоким при сочетании с БОС в результате ОРВИ [11, 15].



развивают БОС к 6-летнему возрасту и которые не имели его раньше в возрасте до 3 лет. Таким образом, склонность к обструкции, проявляющейся свистящим дыханием, может быть преходящей и причины могут быть различные в разные возрастные периоды [16]. Например, факторы, связанные с развитием БОС в раннем возрасте до 3 лет, включают маленький калибр дыхательных путей и курение матери, тогда как факторы, ассоциированные со свистящим дыханием, развившимся после 3-летнего возраста, включают повышенный уровень иммуноглобулина (Ig)E в сыворотке крови и отягощенный анамнез по БА у матери [17]. Кроме того, вполне возможно, что вирусные инфекции дыхательных путей не индуцируют собственно развитие БА, а скорее демаскируют предрасположенность к Th_2 -иммунному ответу, уже присутствующему в период инфекции, который позже манифестирует в виде БА [18, 19].

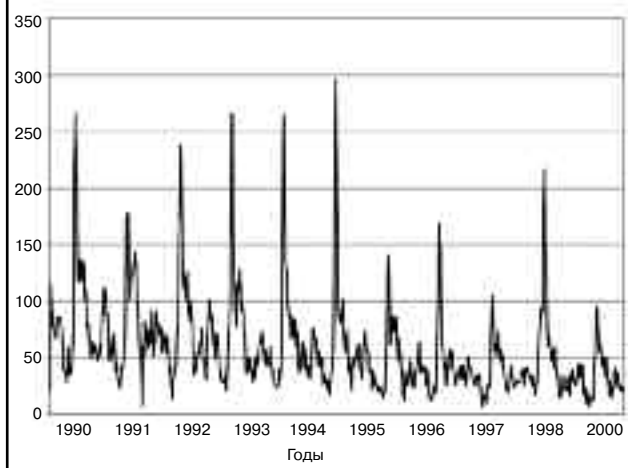
Наиболее распространенное мнение, существующее в настоящее время, заключается в том, что развитие астмы в детском возрасте является многофакторным процессом, включающим генетическую предрасположенность и воздействие факторов окружающей среды, происходящие в критические моменты времени, в период развития ребенка. Эти факторы включают: РВИ, задержку созревания иммунной системы [20] и аллергическую сенсibilизацию [11].

РВИ – унифицированные триггеры обострений астмы у детей, подростков и взрослых

Существует множество неопровержимых доказательств связи обострений БА с РВИ. В исследовании N.Johnston и соавт. [21] с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) была показана связь обострений БА с вирусной инфекцией у школьников, страдающих астмой. Пики обострений астмы, требующие стационарного лечения, чаще всего происходят в сентябре в период возвращения в школу после летних каникул (рис. 2), что совпадает с пиком риновирусной инфекции. Как известно, пиковые периоды для риновирусной инфекции весьма отличаются от таковых для вируса гриппа [22] и происходят в начале осени и в меньшей степени весной. Увеличение частоты риновирусной инфекции было продемонстрировано в сентябре, через несколько дней после возвращения детей в школу [22].

В канадском исследовании респираторные вирусы были выделены в 62% случаев, а пикорнавирусы – 52% случаев обострений БА по сравнению с 41% и 29% соответственно в контрольной группе, которую составили дети аналогич-

Рис. 2. Частота госпитализаций по поводу обострения БА у детей 5–15 лет в Онтарио (Канада): ежегодные пики приходились на 3–4-ю недели сентября и были связаны с ОРВИ, вызванной преимущественно риновирусами [21].



ного возраста, страдающие БА такой же степени тяжести, но не имеющие обострения, требовавшего госпитализации.

Риновирусы оказались преобладающими вирусами в группе пикорнавирусов – более 80% [21]. В более раннем исследовании, проведенном во Франции, изучали назальные аспираты от 75 детей, госпитализированных по поводу острого приступа астмы [23]. Вирусы, *Chlamydia pneumoniae* или *Mycoplasma pneumoniae* были обнаружены в 71,9% случаев. Риновирус был наиболее часто обнаруживаемым патогеном (46,9%), следующим по частоте оказался РС-вирус (21,2%).

У взрослых обострения БА также часто связаны с РВИ. В некоторых исследованиях эта частота достигает 80% [24], однако в других частота обнаружения вирусов существенно меньше при обострении БА у взрослых. 37% взрослых пациентов с обострением БА, потребовавшим госпитализации, имели доказанные с помощью серологических методов респираторные инфекции, при этом риновирусы и вирусы гриппа являлись наиболее частыми [25]. В другом исследовании частота ассоциации РВИ (применяли ПЦР для определения вирусов) и обострений БА у взрослых составила 55% [26]. По данным вирусологического обследования, проведенного А.Я.Дзюбликом и соавт. [27],

у 60 (51,7±4,6%) из 116 взрослых пациентов с обострениями БА идентифицированы вирусные возбудители. С помощью ПЦР определены 60 штаммов вирусов. Наибольшую этиологическую значимость среди вирусных возбудителей инфекционного обострения БА имел риновирус – в 55,0% случаев (рис. 3) [27]. У больных с обострением БА вирусные возбудители выявлялись преимущественно в зимне-весенний период: в декабре – феврале – у 32,7% обследованных, в марте – мае – у 45,5%, что в целом совпадало с сезонностью заболевания острыми РВИ (ОРВИ), обусловленными этими возбудителями.

Риновирусная инфекция у больных БА индуцирует снижение легочной функции, ухудшение симптомов, повышение бронхиальной гиперреактивности и увеличение эозинофильного воспаления, т.е. основных признаков обострения БА, причем выраженность этих проявлений зависит от иммунологических нарушений: дефицита интерферонов (ИФН) и интерлейкина (ИЛ)-10, повышения ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [28]. Аллергены и вирусы действуют как синергисты в отношении развития обострения БА, что было показано в исследовании R.Green и соавт. [29], проведенном среди 60 пациентов с БА 17–50 лет, госпитализированных по поводу обострения БА в течение года. Контрольной группой служили пациенты со стабильной БА, наблюдавшиеся в поликлиническом отделении. Был выявлен высокий риск развития тяжелого обострения БА, требовавшего госпитализации, в случае сочетания высокой экспозиции аллергена и выявления респираторных вирусов.

Еще одно убедительное доказательство центральной роли респираторных вирусов в развитии обострений аллергической IgE-обусловленной детской, подростковой БА и БА у молодых взрослых происходит из результатов исследования эффективности моноклональных антител против IgE (омализумаб). Например, в двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном среди 419 городских жителей 6–20 лет, страдающих персистирующей аллергической БА, изучили эффективность омализумаба по сравнению с плацебо [30]. Было показано, что пациенты, получавшие омализумаб, значительно реже развивали обострения БА, особенно в период сезонных пиков РВИ (осенью и весной). Отмечено также, что улучшение течения БА на фоне терапии омализумабом проявлялось, несмотря на редукцию дозы ИГКС и длительную действующую β₂-агонистов (ДДБА).

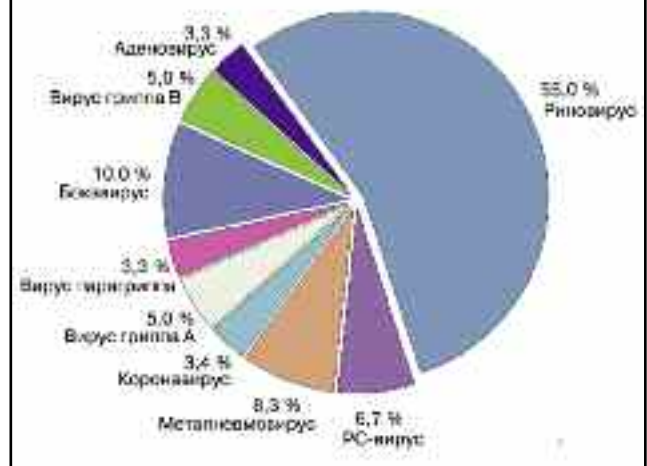
Таким образом, несмотря на отличающийся дизайн, все исследования показывают, что вирусные инфекции участвуют примерно в 50% обострений астмы среди взрослых и существенно больше, до 80%, обострений астмы у детей. Наиболее часто вовлечены в обострения БА риновирусы.

Взаимодействие респираторных вирусов и аллергенов

Одна из гипотез, объясняющих взаимосвязь РВИ с atopическими заболеваниями, в частности с БА, заключается в том, что в ответ на респираторные вирусы, в частности РС-вирусы, синтезируются вирус-специфические и неспецифические IgE [31, 32], которые могут стимулировать экспрессию высокоаффинных IgE рецепторов (FcεRI) на легочных дендритных клетках [33]. Связывание молекулой IgE двух FcεRI на дендритной клетке ведет к продукции CCL28, хемокина, который антиген-неспецифическим образом рекрутирует ИЛ-13-продуцирующие Th₂-клетки, которые участвуют в формировании поствирусного atopического заболевания [34–36]. В ряде исследований показано, что экспозиция с аллергеном в период вирусной инфекции приводит к повышенной сенсибилизации к данному аллергену и повышению бронхиальной гиперреактивности [37].

На рис. 4 представлена гипотеза взаимосвязи воздействия аллергена и риновируса, ингибирующего врожден-

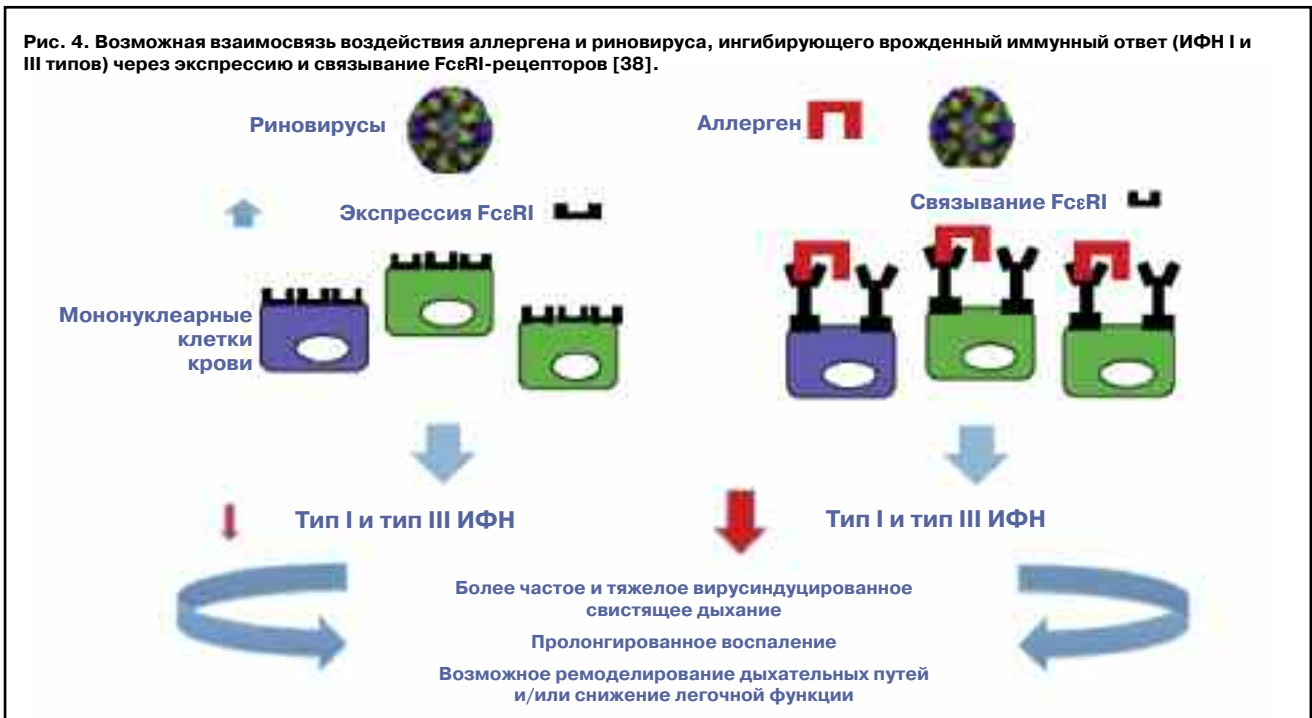
Рис. 3. Частота встречаемости вирусных возбудителей у больных с обострением БА (%) [27].



ный иммунный ответ (ИФН I и III типов) через экспрессию и связывание FcεRI-рецепторов (FcεRI – высокоаффинные рецепторы к IgE) [38]. В исследовании показано, что инкубация мононуклеарных клеток периферической крови с риновирусами без связывания FcεRI-рецепторов на их мембране приводит к снижению продукции ИФН I и III типов, а последующее связывание этих рецепторов аллергеном ведет к еще большей ингибции ИФН, что закономерно может приводить к пролонгированию и утяжелению вирусной инфекции и способствовать более выраженному ответу на специфический аллерген. Эпителиальные клетки дыхательных путей рассматриваются как активные стражи и координаторы антивирусного ответа в легких. Они являются основными клетками, продуцирующими ИФН, и экспрессируют сотни ИФН-стимулированных генов в ответ на вирусную инфекцию. ИФН-гены кодируют белки, которые ингибируют вирусную продукцию прямо или косвенно путем активации иммунных клеток, убивая пораженные вирусом клетки, а транскрипционный фактор STAT1 является ключевым регулятором экспрессии этих генов [39]. Функциональный уровень антивирусного ответа коррелирует со степенью защиты организма, поэтому возможно, что дефицит в интерфероновом ответе делает некоторых людей восприимчивыми к вирусиндуцированному дебюту БА и/или вирусиндуцированному обострению уже существующей астмы. Данные, полученные из экспериментальных исследований на животных и из эпидемиологических исследований, свидетельствуют, что более тяжелые вирусные инфекции с большей вероятностью приводят к формированию БА [40]. Вместе с тем, хотя в некоторых исследованиях и был показан дефицит в продукции ИФН-β (I тип) и ИФН-λ (III тип) эпителиальными клетками больных БА в ответ на риновирусную инфекцию дыхательных путей [41, 42], тем не менее пока нельзя определенно сказать, что дефект в ИФН-зависимом контроле вирусной репликации является механизмом, запускающим БА или инициирующим ее обострение [39, 43]. Недавнее исследование позволяет предположить, что более низкие уровни ИФН-λ после разрешения вирусной инфекции связаны с более серьезными симптомами астмы и, возможно, обострением [44]. Учитывая выявление обратной зависимости между экспрессией ИЛ-13 в период вирусной инфекции и ИФН-λ при ее разрешении, вполне возможно, что увеличение синтеза ИЛ-13, связанного с воспалением дыхательных путей при астме, подавляет экспрессию ИФН-λ. Этот эффект может ингибировать противовирусные ответы на ранних этапах вирусной инфекции и тем самым увеличивать риск обострения у пациентов с астмой [44].

Недавно появившаяся возможность специфического лечения и профилактики РС-вирусной инфекции в ран-

Рис. 4. Возможная взаимосвязь воздействия аллергена и риновируса, ингибирующего врожденный иммунный ответ (ИФН I и III типов) через экспрессию и связывание FcεRI-рецепторов [38].

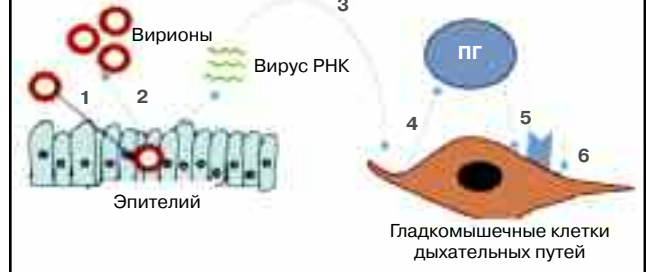


нем детском возрасте может служить инструментом для будущих исследований этиологической роли респираторных вирусов в развитии синдрома свистящего дыхания и БА [45]. По крайней мере, тот факт, что недоношенные дети, получившие пассивную иммунизацию против РС-вируса паливизумабом (Palivizumab – моноклональные антитела против F-протеина РС-вируса) имели наполовину меньше риск развития рецидива свистящего дыхания к 2–5 годам, говорит о том, что вирусный бронхолит действительно может способствовать развитию астмы [46].

Может ли традиционная фармакотерапия БА предотвращать вирусиндуцированное обострение?

Крупные рандомизированные клинические исследования и опыт реальной клинической практики свидетельствуют, что даже низкие дозы ИГКС редуцируют число обострений и снижают риск смертельных исходов БА [47]. Например, в исследовании ОРТИМА низкие дозы будесонида (100 мкг дважды в день) привели к 60% снижению числа тяжелых обострений БА по сравнению с отсутствием терапии ИГКС [48]. Добавление к ИГКС ДДБА еще больше снижает частоту обострений БА [49]. И хотя в большинстве исследований не изучалась причина обострений БА, учитывая, что по крайней мере 1/2 обострений провоцируются респираторными вирусами, можно предположить снижение частоты вирусиндуцированных обострений на фоне адекватной терапии ИГКС и ИГКС/ДДБА. В нескольких исследованиях продемонстрировано снижение частоты вирусиндуцированных обострений БА в результате фармакотерапии фиксированными комбинациями ИГКС/ДДБА [50]. Вместе с тем вирусиндуцированные обострения БА могут развиваться и на фоне лечения ИГКС [4]. В проспективном многоцентровом исследовании 413 больных БА определяли факторы, которые могут предсказать потерю контроля заболевания в результате РВИ [51]. В результате не было найдено связи потери контроля с терапией ИГКС или ИГКС/ДДБА, с предшествующими простудными заболеваниями, их частотой и тяжестью, но была обнаружена связь с тяжестью симптомов настоящей простуды в первые 2 дня. Это очень важный факт, свидетельствующий, во-первых, о том, что респираторные вирусы различаются в своей патогенности. Даже серотипы одного вируса могут вызывать абсолютно разный врожденный иммунный от-

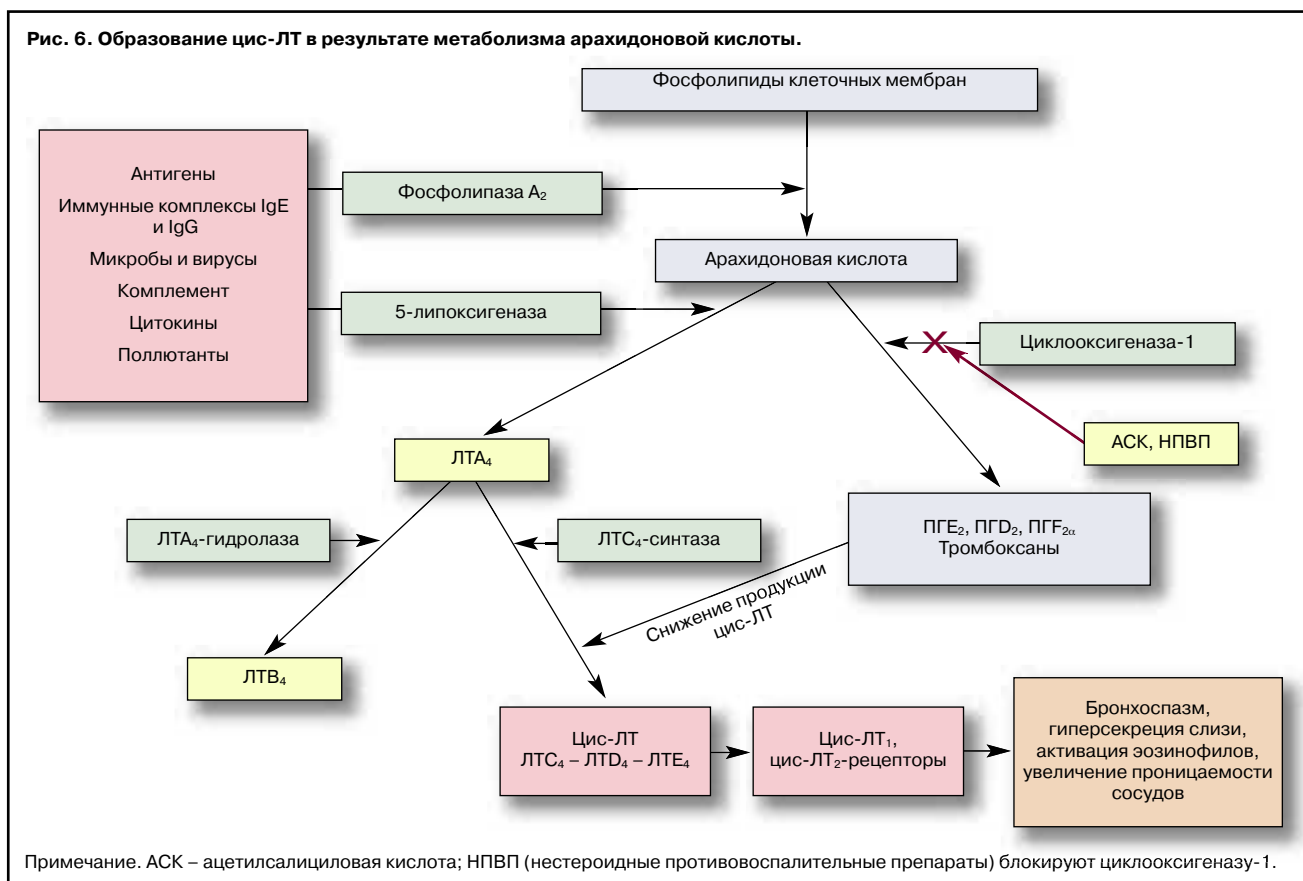
Рис. 5. Механизм десенситизации β₂-адренорецепторов в результате РВИ: 1 – заражение и репликация риновирусом эпителиальных клеток дыхательных путей; 2 – высвобождение вирионов и вирусной РНК; 3 – вирусная РНК обнаруживается в гладкомышечных клетках дыхательных путей и 4 – стимулирует синтез ПГ, 5 – ПГ действуют аутокринным путем и 6 – вызывают десенситизацию β₂-адренорецепторов (адаптировано из [66]).



вет in vitro [52]. Показано, что серотип С риновируса вызывает более тяжелую инфекцию у детей [53], а значит, с большей вероятностью может привести к развитию или обострению БА. Во-вторых, по-видимому, имеет значение гипотеза «гены–вирусы» [54], когда взаимодействие специфического вируса и генетически детерминированный иммунный ответ пациента будут определять, произойдет обострение БА или нет.

Целый ряд исследований in vitro показали, что кортикостероиды подавляют высвобождение цитокинов, вызванное риновирусами и РС-вирусами [55, 56], тем самым поддерживая концепцию, что применение ГКС in vivo будет подавлять вирусиндуцированное воспаление. Следовательно пациенты, имеющие низкую приверженность к лечению ИГКС, будут иметь худший прогноз относительно исхода БА, в том числе в результате вирусиндуцированных обострений БА. Вместе с тем относительная кортикостероидная резистентность, т.е. снижение эффективности ГКС, может развиваться в условиях вирусной инфекции, участвуя в формировании обострений БА. В уже упоминавшемся исследовании H.Reddel и соавт. [4] ясно продемонстрировано, что, несмотря на хороший контроль БА с помощью ИГКС, обострения, связанные с простудой, все же развиваются. В недавнем исследовании in vitro был выявлен молекулярный механизм развития кортикостероид-

Рис. 6. Образование цис-ЛТ в результате метаболизма арахидоновой кислоты.



ной резистентности в пораженных риновирусом эпителиальных клетках дыхательных путей [57], заключающийся в нарушении экспрессии стероидзависимых генов, связи ГКС с ГКС-рецептором, транслокации этого комплекса в ядро и процессах трансактивации/транспрессии. Если обратиться к экспериментальным моделям вирусной инфекции на эпителиальных клетках больных БА, то не отмечено уменьшения риновирусиндуцированного воспаления в результате применения фиксированных доз ИГКС [58, 59]. Даже применение орального преднизолона оказалось неэффективным в контроле риновирусиндуцированных симптомов БА [60] и, напротив, повысило титр вирусов [61]. В клинических исследованиях также показаны отсутствие эффекта от увеличения в 2 раза дозы ИГКС при первых признаках обострения БА [62, 63] и скромный эффект от увеличения дозы ИГКС в 4 раза [64]. Безусловно, относительную стероидную резистентность можно преодолеть повышением дозы ГКС и высокие дозы ИГКС (флутиказона пропионат 750 мкг дважды в день) оказались эффективными в предотвращении развития тяжелого вирусиндуцированного БОС у детей, требующего системных ГКС [65], но такие дозы ИГКС имеют целый ряд нежелательных побочных эффектов и влияют на рост детей.

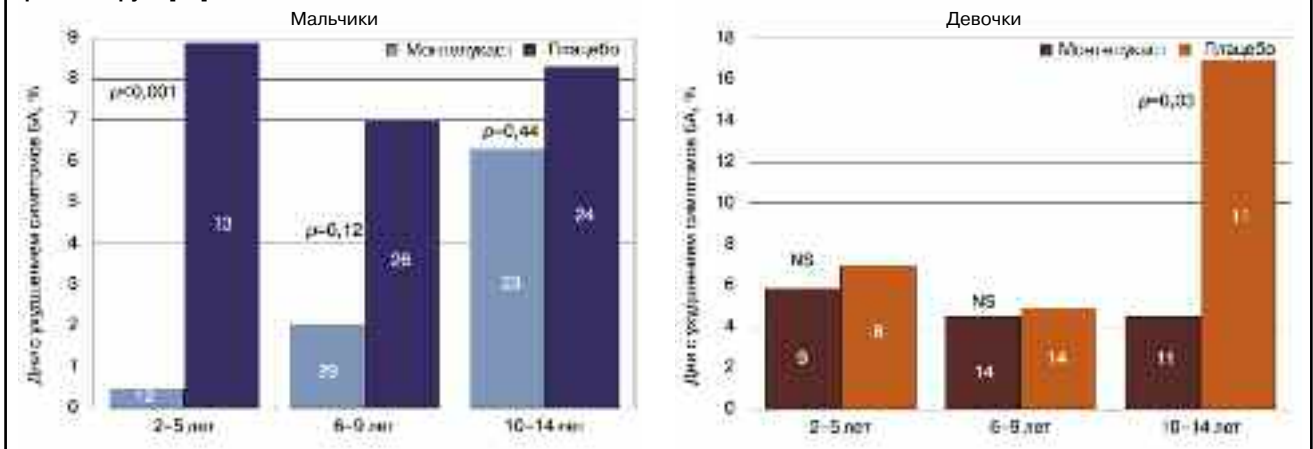
Таким образом, ИГКС, являясь самыми эффективными препаратами для достижения и поддержания контроля БА, тем не менее не всегда могут в полной мере влиять на предотвращение вирусиндуцированных обострений БА.

Помимо возможного снижения эффективности ИГКС, в период РВИ отмечено снижение эффекта β_2 -агонистов. В исследовании H.Reddel и соавт. [4] было получено первое объективное свидетельство сниженного ответа на β_2 -агонисты у пациентов с БА во время РВИ. В этом исследовании проводили мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ) до и после терапии ИГКС будесонидом и были продемонстрированы высокая вариабельность ПСВ до начала лечения, уменьшение ее после терапии ИГКС, сопровождающееся повышением показателей ПСВ и лучшим контролем БА. Несмотря на достижение хорошего контроля БА

в результате терапии ИГКС, было отмечено 39 обострений БА, связанных с простудными заболеваниями верхних дыхательных путей (РВИ). У этих пациентов отмечалось снижение ПСВ, восстановление которой происходило в течение 7–14 дней. В этот период было отмечено, что вечерняя ПСВ и ПСВ, измеренная после применения β_2 -агонистов, оказались не выше, чем утренняя ПСВ и ПСВ до применения β_2 -агонистов, что свидетельствует о нарушенном (сниженном) ответе на β_2 -агонисты. При этом в период вирусных обострений БА дневная вариабельность ПСВ у пациентов не отличалась значимо от вариабельности ПСВ, полученной в периоды хорошего контроля БА. Это наблюдение свидетельствует, что вирусные обострения БА имеют отличный патофизиологический механизм по сравнению с нелеченой или плохо контролируемой БА [66].

Существует несколько предполагаемых механизмов, с помощью которых вирусные инфекции ограничивают эффективность β_2 -агонистов. Наиболее вероятный механизм был предложен в экспериментальной работе Van Ly D и соавт. [67], показавшей развитие десенситизации β_2 -адренорецепторов в результате РВИ, в частности, обусловленной риновирусами и РС-вирусами. Как известно, риновирусы достигают, заражают и реплицируются в эпителиальных клетках не только верхних, но и нижних дыхательных путей человека [68]. Поэтому использовали *in vitro* модель системы совместного культивирования, в которой эпителиальные клетки, зараженные риновирусом, и кондиционированная среда применялись для обработки гладкомышечных клеток дыхательных путей человека перед оценкой функции β_2 -адренорецепторов. Было обнаружено снижение β_2 -агонист-индуцированного циклического аденозинмонофосфата в обработанных гладкомышечных клетках, что расценили как результат репликации вируса. Используя проточную цитометрию, оценили мембранный и общий уровень β_2 -адренорецепторов в гладкомышечных клетках и показали снижение мембранной экспрессии рецепторов после обработки клеток, что свидетельствует о развитии десенситизации [68]. Исследователи отметили,

Рис. 7. Эффективность монтелукаста, добавленного к обычной терапии астмы, в отношении сокращения дней с ухудшением симптомов БА и незапланированных визитов к врачу в течение осеннего пика (с 1 сентября по 15 октября) у детей разных возрастных групп [82].



что вирусная РНК стимулировала синтез простагландинов (ПГ) эпителиальными, гладкомышечными клетками и фибробластами, среди которых ПГЕ₂, ПГF_{2α} и ПП₂ обладали способностью вызывать десенситизацию β₂-адренорецепторов гладкомышечных клеток дыхательных путей. На рис. 5 представлено схематическое изображение механизма развития десенситизации β₂-адренорецепторов гладкомышечных клеток дыхательных путей в результате РВИ.

Роль антилейкотриеновых препаратов в терапии и профилактике вирусиндуцированных обострений БА

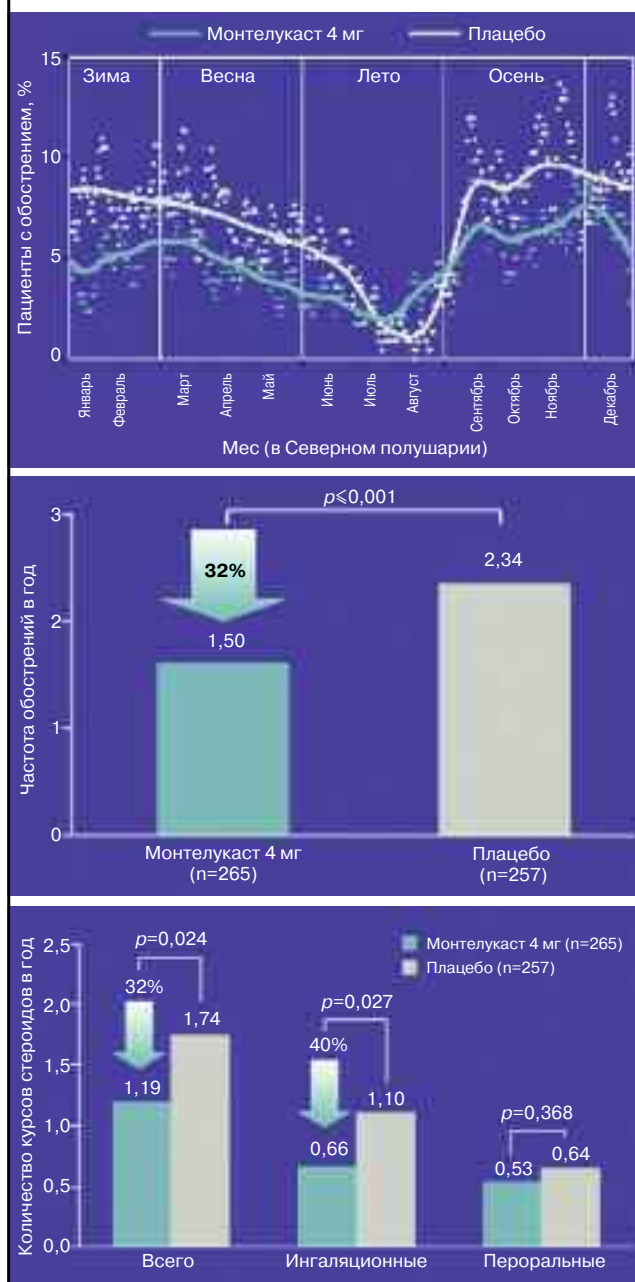
В основе БА, равно как и аллергического ринита, лежит аллергическое воспаление, формируют которое множество клеток и медиаторов, в том числе цистеиниловые лейкотриены (цис-ЛТ), к которым относятся ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄ и ЛТВ₄. Эти липидные медиаторы, образуемые из арахидоновой кислоты под действием 5-липоксигеназы (рис. 6), являются мощными провоспалительными медиаторами, вызывающими бронхоконстрикцию, гиперсекрецию слизи и нарушение ее клиренса, усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, повышают проницаемость кровеносных сосудов в 100 раз эффективнее гистамина, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, таким образом способствуя развитию субэпителиального фиброза [69–72]. Цис-ЛТ являются важными медиаторами в развитии вирусиндуцированных обострений БА [73], однако отмечается мало исследований *in vitro* и *in vivo*, изучающих эту проблему. РВИ активируют 5-липоксигеназу в слизистой оболочке бронхов, что было показано у здоровых субъектов в период легкой риновирусной инфекции [74], обеспечивая таким образом повышенный синтез цис-ЛТ в нижних дыхательных путях. Повышение концентрации цис-ЛТ, в частности ЛТС₄, было отмечено в назальном секрете взрослых пациентов в период риновирусной, РС-вирусной инфекции и гриппа А [75], свидетельствуя о повышенном синтезе цис-ЛТ в дыхательных путях в период ОРВИ. В исследованиях на животных также было показано повышение цис-ЛТ в легочной ткани мышей и крыс, зараженных РС-вирусом [76]. У детей с РС-вирусиндуцированным бронхиолитом, а также с БОС, был отмечен повышенный уровень цис-ЛТ в назофарингеальном секрете [77]. Цис-ЛТ усиливают вирусиндуцированное воспаление в дыхательных путях, активируя легочные дендритные клетки [76], потенцируя эффекты воспалительных нейропептидов [78] и проявляя собственную фармакологическую активность.

Кроме того, респираторные вирусы повышают синтез ИФН-γ [77], который, в свою очередь, способствует экспрессии рецепторов 1-го типа к цис-ЛТ [79], таким обра-

зом усиливая активность этих медиаторов. Подавляющее большинство фармакологических эффектов цис-ЛТ, имеющих отношение к патофизиологии БА и аллергического ринита, осуществляются через активацию специфических цис-ЛТ₁-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках. Поэтому применение фармакологических препаратов, являющихся антагонистами цис-ЛТ₁-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст), является эффективной и хорошо известной фармакотерапией БА и аллергического ринита у взрослых и детей. В нашей стране зарегистрирован и давно успешно применяется монтелукаст, доступный как в виде оригинального препарата, так и нескольких генерических аналогов. Одним из генериков монтелукаста, доказавшим свою биоэквивалентность с оригинальным препаратом, является Монтелар® [80]. В открытом исследовании, проведенном у 40 взрослых здоровых субъектов, продемонстрированы одинаковые фармакокинетический профиль и биодоступность Монтелара в сравнении с оригинальным препаратом Сингуляр®. Авторы делают заключение, что эти 2 препарата можно считать взаимозаменяемыми в клинической практике [80].

Антилейкотриеновые препараты (АЛТП) могут эффективно предотвращать развитие обострений у больных легкой БА [81, 82]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании N.Johnston и соавт. [82] изучали эффективность монтелукаста, добавленного к обычной терапии БА, в отношении сокращения дней с ухудшением симптомов астмы и незапланированных визитов к врачу в течение осеннего пика (с 1 сентября по 15 октября 2005 г.) у детей разных возрастных групп. Как показали результаты исследования, представленные на рис. 7, у детей, получавших терапию монтелукастом, была 53% редукция дней с ухудшением симптомов по сравнению с детьми, получавшими плацебо (3,9% по сравнению с 8,3%), и 78% сокращение незапланированных визитов к врачу по поводу БА (4 – монтелукаст и 18 – плацебо). Примечательно, что эффективность монтелукаста была отмечена у детей, получавших регулярную терапию ИГКС, и у тех, кто не получал ИГКС, а также у тех, кто отмечал проявление РВИ, и у тех, кто не отметил проявление простуды в течение исследования. Была выявлена некоторая разница в эффективности в зависимости от возраста и пола (см. рис. 7). У мальчиков в возрасте 2–5 лет была выявлена большая эффективность в результате применения монтелукаста, чем у мальчиков старше (0,4% по сравнению с 8,8% дней с ухудшением симптомов БА), тогда как среди девочек более значимый эффект проявился в возрасте 10–14 лет (4,6% – монтелукаст и 17,0% – плацебо).

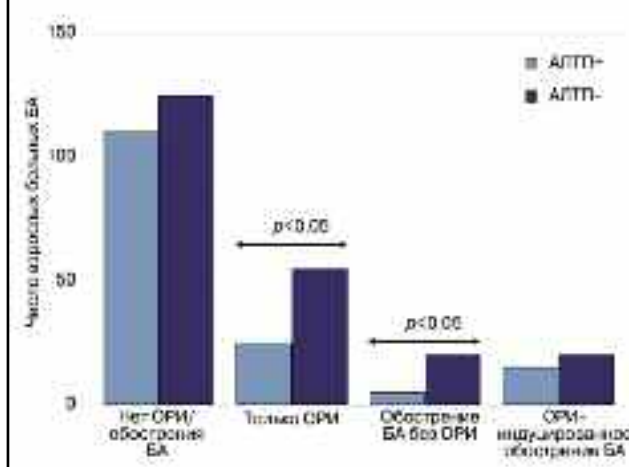
Рис. 8. Монтелукаст эффективно редуцирует вирусиндуцированные обострения астмы у детей 2–5 лет с интермиттирующей БА [83].



В другом хорошо известном исследовании Н. Bisgaard и соавт. [83] изучалась эффективность монтелукаста в предотвращении вирусиндуцированных обострений БА у детей 2–5 лет с интермиттирующей БА. Это было 12-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с анамнезом вирусиндуцированных обострений БА и минимальными проявлениями вне этих обострений. Пациенты получали 4 мг монтелукаста или плацебо однократно на протяжении 12 мес. В результате терапии монтелукаст значительно, на 31,9%, редуцировал число обострений БА и привел к увеличению времени до первого обострения БА на 2 мес по сравнению с плацебо ($p=0,024$). Кроме этого, у детей, получавших монтелукаст, было отмечено сокращение курсов ИГКС по сравнению с плацебо ($p=0,027$); рис. 8.

Метаанализ клинических исследований, изучающих влияние монтелукаста на БОС, развивающийся в результате РС-вирусного бронхиолита у маленьких детей, показал, что препарат может уменьшить частоту БОС без развития каких-либо значимых побочных эффектов [84].

Рис. 9. Влияние терапии АЛТП у взрослых больных БА на частоту ОРИ, обострений БА, не связанных и связанных с ОРИ [86].



У взрослых в небольшом пилотном исследовании была продемонстрирована эффективность добавления антагониста ЛТ-рецепторов (пранлукаста) к оральному преднизолону при вирусиндуцированном (РС-вирусы или вирусы гриппа были определены в назофарингеальном смыве большинства больных) обострении БА [85]. Добавление пранлукаста привело к уменьшению кумулятивной дозы преднизолона и времени, необходимого для купирования обострения.

Теми же авторами было выполнено ретроспективное когортное исследование эффективности терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов для предотвращения индуцированных респираторными инфекциями верхних дыхательных путей обострений БА у взрослых пациентов [86]. В исследование включили 321 пациента (средний возраст $56,3 \pm 17,2$ года), из которых 137 принимали АЛТП 1 раз в день в качестве постоянной противоастматической терапии и 184 пациента не принимали АЛТП. Период наблюдения составил 1 год. В результате исследования было выявлено, что АЛТП значительно снижали частоту острых респираторных инфекций (ОРИ) верхних дыхательных путей и обострений БА, не связанных с ОРИ, а на частоту ОРИ-индуцированных обострений БА АЛТП не оказали значимого влияния (рис. 9). При этом АЛТП привели к сокращению длительности, но не тяжести ОРИ, которые были отмечены у 79 пациентов.

Примечательно, что у пациентов с любыми обострениями БА ($n=53$) независимо от наличия или отсутствия ОРИ АЛТП привели к сокращению длительности обострения и уменьшению числа легких обострений БА. В этом исследовании ОРИ-индуцированные обострения БА оценивались на основании клинических симптомов, вирусологическое и спирометрическое исследования не проводились, что могло повлиять на полученные результаты. Кроме того, не проводился анализ эффективности АЛТП в зависимости от фенотипа БА, в том числе астмы, характеризующейся вирусиндуцированными обострениями. Данное исследование показало, что применение АЛТП у взрослых пациентов с БА уменьшает частоту РВИ верхних дыхательных путей, а также обострений БА, не связанных с ОРИ, и любых легких обострений БА. Достоверного влияния АЛТП на частоту ОРИ-индуцированных обострений БА получено не было.

Итак, РВИ часто вызывают обострения БА не только у детей, но и взрослых, и эти обострения могут быть редуцированы с помощью регулярной терапии ИГКС [87]. Повысить эффективность ИГКС и одновременно снизить их дозу возможно путем добавления ДДБА или АЛТП. Как уже обсуждалось выше, уровень цис-ЛТ повышается при виру-

синдуцированном обострении БА [75, 88] и ГКС практически не влияют на их продукцию [89], что делает вполне обоснованным назначение АЛТП пациентам с частыми вирусиндуцированными обострениями БА. Кроме того, следует помнить, что высокая распространенность курения, ожирения и избыточной массы тела среди взрослых пациентов с БА не позволяет достичь оптимального уровня контроля заболевания в результате монотерапии ИГКС, приводя зачастую к формированию относительной ГКС-резистентности [90, 91]. Аспириновая БА является еще одним фенотипом астмы, при котором можно увидеть максимальную эффективность АЛТП [92].

Таким образом, монтелукаст может применяться в качестве монотерапии БА или в качестве дополнительной терапии к ИГКС. Преимуществом препарата являются безопасность при длительном лечении, низкий риск побочных эффектов, быстрое начало действия и достижение максимального эффекта. Пероральная форма монтелукаста и применение однократно в день, особенно важные для детей, повышают приверженность лечению и способствуют удовлетворенности пациентов от терапии.

Заключение

РВИ (особенно риновирусы, РС-вирусы и их сочетание) являются наиболее частой причиной развития БОС у маленьких детей и наиболее частыми триггерами обострений БА у детей, подростков и взрослых с уже установленным диагнозом заболевания. Цис-лейкотриены, в избытке образующиеся при РВИ, усиливают вирусиндуцированное воспаление в дыхательных путях, участвуя наравне с другими медиаторами в формировании вирусиндуцированных обострений БА. АЛТП монтелукаст имеет доказанную эффективность в отношении профилактики вирусиндуцированных обострений БА у детей и подростков, а также астмы физического усилия. Он может быть альтернативой для детей с астмой, чьи родители боятся применять ГКС. Применение монтелукаста приводит к улучшению контроля астмы и аллергического ринита, сокращает потребность в ГКС, число незапланированных визитов к врачу и пропуски рабочих и учебных дней. Взрослые больные БА, особенно курильщики, пациенты с аспириновой БА и выраженным постнагрузочным бронхоспазмом могут получить дополнительную пользу в результате применения монтелукаста в виде моно- или комбинированной с ИГКС терапии.

Литература/References

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». IV издание. М., 2012. / Natsional'naia programma «Bronkhial'naia astma u detei. Strategii lecheniia i profilaktika». IV izdanie. M., 2012. [in Russian]
2. Chuchalin A, Khaltaev N, Antonov N et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD* 2014; 9: 963–74.
3. GINA 2015. ginasthma.org
4. Reddel H, Ware S, Marks G et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999; 353: 364–9.
5. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 171 (2): 137–41, 2005.
6. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010; 65 (12): 1045–52.
7. Weiss ST, Tager IB, Munoz A et al. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131 (4): 573–8.
8. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354 (9178): 541–5.
9. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL et al. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatr Respir Rev* 2013; 13 (Suppl. 2): S9–S15.
10. Stein RT. Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma? *Paediatr Respir Rev* 2009; 10 (Suppl 1): 29–31.

11. Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (5): 1105–10.
12. Takeyama A, Hashimoto K, Sato M et al. Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 959–66.
13. O'Callaghan-Gordo C, Bassat Q, Diez-Padriza N et al. Lower respiratory tract infections associated with rhinovirus during infancy and increased risk of wheezing during childhood. A cohort study. *PLoS One* 2013; 8 (7): e69370. doi:10.1371/journal.pone.0069370
14. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667–72.
15. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008; 372: 1100–6.
16. Woodruff P, Bhakta N, Fahy J. Asthma: Pathogenesis and Phenotypes. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 6-th Edition, printed of Elsevier Inc., 2016; p. 713–30.
17. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332 (3): 133–8.
18. Martinez FD, Stern DA, Wright AL et al. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102 (6 Pt 1): 915–20.
19. Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills T et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1499–505.
20. Macaubas C, de Klerk NH, Holt BJ et al. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years. *Lancet* 2003; 362: 1192–7.
21. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 132–8.
22. Longini IM, Monto AS, Koopman JS. Statistical procedures for estimating the community probability of illness in family studies: rhinovirus and influenza. *Int J Epidemiol* 1984; 13: 99–106.
23. Freymuth F, Vabret A, Brouard J et al. Detection of viral, Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in exacerbations of asthma in children. *J Clin Virol* 1999; 13: 131–9.
24. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307: 982–6.
25. Teichtahl H, Buckmaster N, Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest* 1997; 112: 591–6.
26. Atmar RL, Guy E, Guntupalli KK et al. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2453–9.
27. Дзюблик А.Я., Симонов С.С., Ячник В.А. Клиническая эффективность и безопасность противовирусного препарата Ингавирин в комплексном лечении больных с обострением бронхиальной астмы, ассоциированным с ОРВИ. *Пульмонология*. 2013; 6: 43–50. / Dziublik A.A., Simonov S.S., Iachnik V.A. Klinicheskaia effektivnost' i bezopasnost' protivovirusnogo preparata Ingavirin v kompleksnom lechenii bol'nykh s obostreniem bronkhial'noi astmy, assotsirovannym s ORVI. *Pul'monologiya*. 2013; 6: 43–50. [in Russian]
28. Message SD, Laza-Stanca V, Mallia P et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 13562–7.
29. Green RM, Custovic A, Sanderson G et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002; 324: 763.
30. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011; 364: 1005–15.
31. Bui RH, Molinaro GA, Kettering JD et al. Virus-specific IgE and IgG4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1987; 110: 87–90.
32. Rabatic S, Gagro A, Lokar-Kolbas R et al. Increase in CD23+ B cells in infants with bronchiolitis is accompanied by appearance of IgE and IgG4 antibodies specific for respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 175: 32–7.
33. Cheung DS, Ehlenbach SJ, Kitchens RT et al. Cutting edge: CD49d+ neutrophils induce CepsilonRII expression on lung dendritic cells in a mouse model of postviral asthma. *J Immunol* 2010; 185: 4983–7.
34. Stephens R, Randolph DA, Huang G et al. Antigen-nonspecific recruitment of Th2 cells to the lung as a mechanism for viral infection-induced allergic asthma. *J Immunol* 2002; 169: 5458–67.
35. Cheung DS, Ehlenbach SJ, Kitchens T et al. Development of atopy by severe paramyxoviral infection in a mouse model. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 437–43.
36. Cheung DS, Grayson MH. Role of Viruses in the Development of Atopic Disease in Pediatric Patients. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012. DOI 10.1007/s11882-012-0295-y
37. Al-Garawi AA, Fattouh R, Walker TD et al. Acute, but not resolved, influenza A infection enhances susceptibility to house dust mite-induced allergic disease. *J Immunol* 2009; 182: 3095–104.

38. Durrani SR, Montville DJ, Pratt AS et al. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 489–95.
39. Holtzman MJ. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *J Clin Invest* 2012; 122 (8): 2741–8.
40. Gavala ML, Bertics PJ, Gern JE. Rhinoviruses, allergic inflammation and asthma. *Immunol Rev* 2011; 242 (1): 69–90.
41. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201 (6): 937–47.
42. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006; 12 (9): 1023–6.
43. Lopez-Souza N, Favoreto S, Wong H et al. In vitro susceptibility to rhinovirus infection is greater for bronchial than for nasal airway epithelial cells in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (6): 1384–90 e2.
44. Schwantes E, Denlinger L, Evans M et al. Severity of virus-induced asthma symptoms is inversely related to resolution IFN-1 expression. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (6): 1656–9.
45. Shadman KA, Wald ER. A review of palivizumab and emerging therapies for respiratory syncytial virus. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11 (11): 1455–67.
46. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007; 151: 34–42. 42 e31.
47. Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332–6.
48. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392–7.
49. Matz J, Emmett A, Rickard K et al. Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: an analysis of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 783–9.
50. Prazma C, Kral K, Gul N et al. Controller medications and their effects on asthma exacerbations temporally associated with upper respiratory infections. *Respir Med* 2010; 104: 780–7.
51. Walter MJ, Castro M, Kunselman SJ et al. Predicting worsening asthma control following the common cold. *Eur Respir J* 2008; 32: 1548–54.
52. Wark PA, Grissell T, Davies B et al. Diversity in the bronchial epithelial cell response to infection with different rhinovirus strains. *Respirology* 2009; 14: 180–6.
53. Calvo C, Garcia ML, Pozo F et al. Role of rhinovirus C in apparently life-threatening events in infants, Spain. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1506–8.
54. Çalx kan M, Bochkov Y, Kreiner-Møller E et al. Rhinovirus Wheezing Illness and Genetic Risk of Childhood-Onset Asthma. *N Engl J Med* 2013; 368: 1398–407.
55. Van Ly D, King NJ, Moir LM et al. Effects of b2 agonists, corticosteroids, and novel therapies on rhinovirus-induced cytokine release and rhinovirus replication in primary airway fibroblasts. *J Allergy* 2011; 2011: 457169.
56. Tacon CE, Newton R, Proud D et al. Rhinovirus-induced MMP-9 expression is dependent on Fra-1, which is modulated by formoterol and dexamethasone. *J Immunol* 2012; 188: 4621–30.
57. Papi A, Contoli M, Adcock I et al. Rhinovirus infection causes steroid resistance in airway epithelium through nuclear factor kB and c-Jun N-terminal kinase activation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1075–85.
58. Grunberg K, Sharon RF, Sont JK et al. Rhinovirus-induced airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1816–22.
59. Grunberg K, Sharon RF, Hiltermann TJ et al. Experimental rhinovirus 16 infection increases intercellular adhesion molecule-1 expression in bronchial epithelium of asthmatics regardless of inhaled steroid treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1015–23.
60. Gustafson I, Proud D, Hendley J et al. Oral prednisone therapy in experimental rhinovirus infections. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1009–14.
61. Farr BM, Gwaltney JM, Hendley JO et al. Randomized controlled trial of glucocorticoid prophylaxis against experimental rhinovirus infection. *J Infect Dis* 1990; 162: 1173–7.
62. Harrison TW, Osborne J, Newton S et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 271–5.
63. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004; 59: 550–6.
64. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB et al. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 598–602.
65. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009; 360: 339–53.
66. Oliver B, Robinson P, Peters M, Black J. Viral infections and asthma: an inflammatory interface? *Eur Respir J* 2014; 44: 1666–81.
67. Van Ly D, Faiz A, Jenkins C et al. Characterising the mechanism of airway smooth muscle b2 adrenoceptor desensitization by rhinovirus infected bronchial epithelial cells. *PLoS One* 2013; 8: e56058.
68. Wos M, Sanak M, Soja J et al. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1082–9.
69. Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. *N Engl J Med* 2007; 357: 1841–54.
70. Busse W, Kraft M. Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation: strategic target for therapy. *Chest* 2005; 127: 1312–26.
71. Hallstrand TS, Henderson WR Jr. An update on the role of leukotrienes in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 60–6.
72. Mehrotra AK, Henderson WR Jr. The role of leukotrienes in airway remodeling. *Curr Mol Med* 2009; 9: 383–91.
73. McCarthy M, Weinberg J. Eicosanoids and Respiratory Viral Infection: Coordinators of Inflammation and Potential Therapeutic Targets. *Mediat Inflamm* 2012, Article ID 236345.
74. Seymour ML, Gilby N, Bardin PG et al. Rhinovirus infection increases 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in bronchial biopsy specimens from nonatopic subjects. *J Infect Dis* 2002; 185: 540–4.
75. Gentile DA, Fireman P, Skoner DP. Elevations of local leukotriene C4 levels during viral upper respiratory tract infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 270–4.
76. Matsue H, Hirose H, Tsuchida T et al. Effects of respiratory syncytial virus infection on dendritic cells and cysteinyl leukotrienes in lung tissues of a murine model of asthma. *Allergol Int* 2007; 56: 165–9.
77. van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS et al. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 630–6.
78. Wedde-Beer K, Hu C, Rodriguez MM, Piedimonte G. Leukotrienes mediate neurogenic inflammation in lungs of young rats infected with respiratory syncytial virus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L1143 (L1150).
79. Amrani Y, Moore PE, Hoffman R et al. Interferon-gamma modulates cysteinyl leukotriene receptor-1 expression and function in human airway myocytes. *Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2098–101.
80. Fey C, Thyroff-Friesinger U, Jones S. Bioequivalence of two formulations of montelukast sodium 4 mg oral granules in healthy adults. *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 29.
81. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000; 55: 478–83.
82. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics* 2007; 120: e702–12.
83. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315–22.
84. Peng WS, Chen X, Yang XY, Liu EM. Systematic review of montelukast's efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25 (2): 143–50.
85. Matsue H, Fukahori S, Tsuchida T et al. Effects of a short course of pranlukast combined with systemic corticosteroid on acute asthma exacerbation induced by upper respiratory tract infection. *J Asthma* 2012; 49 (6): 637–41.
86. Matsue H, Tsuchida T, Fukahori S et al. Retrospective cohort study of leukotriene receptor antagonist therapy for preventing upper respiratory infection-induced acute asthma exacerbations. *Allergy Rhinol* 2013; 4: 127–31.
87. Venarske DL, Busse WW, Griffin MR et al. The relationship of rhinovirus-associated asthma hospitalizations with inhaled corticosteroids and smoking. *J Infect Dis* 2006; 193: 1536–43.
88. Matsue H, Kondo Y, Saeki S et al. Naturally occurring parainfluenza virus 3 infection in adults induces mild exacerbation of asthma associated with increased sputum concentrations of cysteinyl leukotrienes. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 267–72.
89. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 953–9.
90. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon D et al. Cigarette Smoking Impairs the Therapeutic Response to Oral Corticosteroids in Chronic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1308–11.
91. Peters-Golden M, Swern A, Bird S et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006; 27: 495–503.
92. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 9–14.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ненашева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. клин. аллергологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: rmaro@rmaro.ru