

"Child`s Health" Том 12, №6, 2017

Anti-inflammatory effects of levocetirizine in acute respiratory viral infections in children with allergic diseases

Authors: Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Categories: Pediatrics/Neonatology

Sections: Specialist manual

Summary

The article presents modern views on the relationship between respiratory viruses and allergic inflammation, the mechanisms of virus-induced inflammation of the respiratory tract, the inflammatory effects of histamine and the anti-inflammatory effect of levocetirizine.

Keywords

viruses; inflammation; allergy; children; levocetirizine



Гострі респіраторні захворювання в дітей — одна з найбільш актуальних медичних і соціальних проблем. Їх частка разом із грипом становить не менше 70,0 % у структурі всієї захворюваності в дітей. Але й ці високі показники не відображають справжньої поширеності респіраторної інфекційної патології [2-5].

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) реєструються цілорічно, але масового характеру набувають під час сезонного підвищення захворюваності, що охоплює період із жовтня по лютий — березень. Висока частота і значна поширеність цих захворювань можуть бути пояснені як різноманітністю етіологічних чинників, так і швидкістю, легкістю передачі збудників (повітряно-крапельний шлях), а також високою контагіозністю та мінливістю вірусів.

На сучасному етапі етіологічну структуру ГРВІ становлять переважно рино-, респіраторно-синцитіальні віруси, віруси грипу та парагрипу та інші, адже проведені спеціальні дослідження свідчать, що при ГРВІ були виявлені 17 типів вірусів.

Діти мають різну сприйнятливості до ГРВІ. Особливо уразливими є діти з алергічними захворюваннями (АЗ). Так, наприклад, хворі з бронхіальною астмою (БА) в 6,2 раза частіше хворіють на гострі респіраторні захворювання, ніж здорові [25].

Це пояснюється порушенням бар'єрної функції респіраторного епітелію та імунної противірусної відповіді в даного контингенту хворих. Згідно з сучасними поглядами, при АЗ респіраторний епітелій дихальних шляхів структурно (дефект міжепітеліального щільного з'єднання) та функціонально неповноцінний, що призводить до неадекватної відповіді на інгаляційні антигени навколишнього середовища та підвищення сигнальної взаємодії між ним та нижче розташованою мезенхімою (EMTU — епітеліально-мезенхімальна трофічна одиниця) [7, 8, 17]. Активація EMTU може бути асоційована з ремоделюванням дихальних шляхів, що поступово призводить до втрати оборотності обструкції, зниження функції легень і рефрактерності до лікування. Ще в 2000 році S.T. Holgate та співавт. вперше

припустили, що uszkodження респіраторного епітелію, його бар'єрної функції такими антигенами навколишнього середовища, як віруси, забруднювачі повітря й тютюновий дим, призводить до посилення алергічного запалення й ремоделінгу дихальних шляхів [8, 16, 17].

Функціональна дефектність респіраторного епітелію хворих на АЗ характеризується: підвищеною чутливістю до оксидантного стресу та недостатньою продукцією інтерферону β і λ (INF- β , INF- λ) у відповідь на вірусні антигени [9, 23], що супроводжується пролонгацією апоптозу епітеліальних клітин із викидом прозапальних цитокінів і віріонів, результатом чого є запалення та створення умов для реінфекції й реплікації вірусів. Схожі механізми визначаються при різних алергічних захворюваннях [17]. Крім того, існуючі дослідження демонструють, що atopіки мають підвищену експресію молекул адгезії (ICAM-1), які полегшують інфікування нижніх дихальних шляхів вірусами та їх персистенцію [14].

Респіраторні віруси — важливі тригери запалення в дітей з алергічними респіраторними захворюваннями [11, 12, 14, 21, 25, 26]. На тлі ГРВІ алергічні захворювання набувають певних клінічних та імунологічних особливостей і в цілому перебігають тяжче.

У 80–85 % дітей з обструктивними захворюваннями причинним фактором визначаються риновіруси (RV). Якщо вплив RV асоційований із загостренням АЗ, то їх персистенцію пов'язують із більш тяжким його перебігом, особливо з RV серотипу С [14]. Існують докази на користь підвищення реплікації RV у пацієнтів із БА, що обумовлено порушенням вірус-індукованої експресії INF- β . Дослідження Contoli та співавт. [23] демонструють дефіцит індукції INF- λ риновірусами, що корелює з тяжкістю загострення БА, погіршенням легеневої функції й кількістю вірусного антигену в епітеліальних клітинах бронхів та альвеолярних макрофагах.

Риновіруси здатні інфікувати гладком'язові клітини, що спричиняє посилення констрикторної чутливості та зменшення β -адренорецептор-залежної релаксації.

Крім риновірусів, у хворих із загостренням БА визначаються інші респіраторні віруси, такі як респіраторно-синцитіальний (РС) вірус, вірус грипу та парагрипу, коронавіруси, метапневмовіруси, адено- та бокавіруси [11, 25].

У дітей із рекурентним візинг-синдромом особливу роль у формуванні БА відіграє респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція. Це обумовлено тим, що РС вірусна інфекція часто вражає дітей раннього віку й має тропізм до епітелію дрібних бронхів і бронхіол, що клінічно проявляється бронхіолітом [14, 20]. Установлено, що РС-вірус провокує стан бронхіальної гіперреактивності та індукує алергічну сенсibiлізацію. Це пов'язано із здатністю РС-вірусу стимулювати еозинофільну інфільтрацію дихальних шляхів та активувати синтез цитокінів Тх-2-системи. Перенесена РС-інфекція нижніх дихальних шляхів у ранньому дитинстві вважається незалежним фактором ризику персистування візинг-синдрому до 11 років, а тяжкі її прояви викликають стійкі IgE-залежні реакції у дітей до 7 років [20].

Механізми вірус-індукованого запалення дихальних шляхів є складними. Респіраторний епітелій є центральним місцем для реплікації респіраторних вірусів, активації вродженої противірусної імунної відповіді. Респіраторні вірусні інфекції викликають деструкцію бронхіального епітелію, підвищують проникність слизової оболонки дихальних шляхів, порушують мукоциліарний кліренс та ней-рогенну регуляцію тону гладкої мускулатури бронхів, посилюють продукцію прозапальних цитокінів та викликають гіперреактивність дихальних шляхів [19].

Слід зазначити, що реплікація респіраторних вірусів відбувається в епітелії як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів, ступінь ураження якого змінюється залежно від типу вірусу. Вірус грипу спричиняє найбільш інтенсивний некроз епітеліальних клітин.

Респіраторний епітелій є тМеханізми вірус-індукованого запалення акож головною детермінантою запальної відповіді із продукцією прозапальних цитокінів та хемокінів із залученням до запального процесу ефекторних клітин — еозинофілів, базофілів, мастоцитів, нейтрофілів, дендритних клітин, моноцитів, макрофагів, Т- і В- лімфоцитів [21]. Ці клітини, у свою чергу, продукують певну кількість медіаторів запалення (табл. 1), результатом чого є посилення та загострення алергічного запалення.

Респіраторні віруси також індукують продукцію IL-25, IL-33 та тимусстромального лімфопоетину (TSLP) респіраторним епітелієм, що посилює диференціацію вроджених лімфоїдних клітин в Тх-2-клітини. Підвищуючи Тх-2 запальну відповідь на тлі алергічного запалення, респіраторні віруси можуть зменшувати антивірусну відповідь [15, 26].

Молекули адгезії, які експресуються на поверхні епітеліальних та ендотеліальних клітин, також залучаються до локальної запальної відповіді в дихальних шляхах під час ГРВІ. Однією із таких молекул є ICAM-1 (CD 54), рецептор для RV і природний ліганд β 2-інтегрину CD 11a. ГРВІ підвищують експресію цих молекул на респіраторному епітелії, що підтверджено дослідженнями *in vitro* та *in vivo*, підтримуючи лейкоцитарну інфільтрацію та полегшуючи проникнення вірусу в клітину. Схожу роль може відігравати судинна адгезивна молекула 1 (VCAM-1 — CD 106), яка експресується під впливом ГРВІ і селективно залучає еозинофіли [19].

Не менш важливу роль відіграють нейрогенні механізми. Поствірусне ураження респіраторного епітелію призводить до дисфункції M2-рецепторів, прямого стимулювання немієлінізованих сенсорних нервів, порушення метаболізму нейропептидів (субстанція Р, нейрокінін А) [19]. Підвищення

нейрональної активності може ініціювати дегрануляцію мастоцитів із викидом гістаміну як одного із важливих медіаторів алергічного запалення.

Підтвердженням залучення мастоцитів, які тільки останнім часом стали розглядатися гравцем у вірус-індукованому запаленні, є встановлене підвищення гістаміну в сироватці крові хворих із загостренням БА та їх кількості в дихальних шляхах [22, 24]. Доведена IgE-залежна дегрануляція мастоцитів після контакту з антигенами вірусів парагрипу типу 3, риновірусу, РС-вірусу [27].

Серед великої кількості медіаторів запалення, які індукують ГРВІ, гістаміну належить важлива роль.

Гістамін є аміном, що синтезується та вивільняється переважно мастоцитами та базофілами через імунологічні та неімунологічні стимули та відіграє ключову роль в патогенезі алергічного запалення [10]. Гістамін також впливає на дозрівання та/або активність запальних, ефекторних та імунних клітин (включаючи нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги, моноцити, Т-клітини, епітелій та ендотелій), спричиняючи прямий або непрямий прозапальний ефект.

При РВ-інфекції відмічається суттєве збільшення концентрації гістаміну в сироватці крові хворих з алергічним ринітом та бронхіальною астмою, що було асоційовано з підвищенням гіперчутливості бронхів до гістаміну [21].

Біологічні ефекти гістаміну загальновідомі й реалізуються через чотири субтипи гістамінових рецепторів (H1, H2, H3, H4). H1-рецептори відповідальні за більшість симптомів негайної відповіді алергічного запалення, таких як бронхоспазм, чхання, ринорея тощо [10].

З огляду на прозапальні ефекти гістаміну у вірус-індукованому запаленні респіраторного тракту зрозумілою стає можливість впливу антигістамінних препаратів на контролювання цього процесу в дітей з алергічними захворюваннями.

Серед нової генерації антигістамінних препаратів на особливу увагу заслуговує левоцетиризин.

Левоцетиризин є селективним блокатором H1-гістамінових рецепторів, активним енантіомером цетиризину, конкурентним антагоністом гістаміну. Препарат впливає на гістамінозалежну стадію алергічних реакцій, зменшує проникність судин і міграцію еозинофілів, обмежує вивільнення медіаторів запалення, завдяки чому запобігає розвитку алергічних реакцій і значно полегшує їх перебіг. Левоцетиризин практично не чинить антихолінергічної та антисеротонінової дії, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. У терапевтичних дозах не виявляє седативного ефекту.

Левоцетиризин як представник нової генерації блокаторів H1-гістамінових рецепторів демонструє оптимальні фармакодинамічні та фармакокінетичні характеристики: після внутрішнього застосування одноразової дози ефект препарату розвивається через 15 хвилин і триває протягом 24 годин; швидко всмоктується при застосуванні всередину, одночасне приймання їжі не знижує швидкість абсорбції; має високу біодоступність, низький потенціал лікарської взаємодії та відсутність впливу на когнітивне, психомоторне функціонування, роботу серцево-судинної системи, що розширює можливості його застосування в педіатричній практиці [6, 18].

Окрім протиалергічної дії, левоцетиризин має доведену протизапальну активність. Можливим місцем впливу для рецептор-залежного протизапального механізму є транскрипційні фактори $\text{-NF-}\kappa\text{B}$ та GATA3. Інгібування цих факторів призводить до порушення продукції запальних цитокінів та молекул адгезії. Проведені *in vitro* дослідження довели здатність левоцетиризину впливати на експресію молекул адгезії ICAM-1 і VCAM-1, які полегшують проникнення респіраторних вірусів у клітини, а також на продукцію цитокінів (IL-6, IL-7, IL-8) [4, 18]. Крім того, левоцетиризин пригнічує реплікацію риновірусу в епітеліальних клітинах, що продемонстровано в дослідженні Y. Jang та співавт. (2009) [13, 18].

Рецептор-незалежні протизапальні ефекти левоцетиризину пов'язані з пригніченням активності запальних клітин (епітелію, еозинофілів, нейтрофілів, Т-лімфоцитів — CD4+CD29+, CD4+CD212+ та CD4+CD54+, мастоцитів). Протизапальна дія левоцетиризину клінічно була асоційована не тільки зі зменшенням симптомів респіраторних алергічних захворювань та гіперреактивності бронхів, але і з покращенням якості життя хворих.

Одним із препаратів левоцетиризину, що представлений на ринку України, є L-цет (ТОВ «Кусум Фарм», м. Суми, Україна). Препарат випускається у формі сиропу 2,5 мг/5 мл і дозволений для застосування в дітей.

Власне дослідження щодо вивчення ефективності сиропу L-цет у дітей з сезонним алергічним ринітом (САР) свідчило про високу ефективність, безпеку та добру переносимість препарату. Призначення сиропу L-цет сприяло регресу основних клінічних симптомів САР, що супроводжувалося зменшенням інтенсивності назальних та очних симптомів, запальних змін у слизовій верхніх дихальних шляхів, покращенням показників якості життя хворих [1].

Тривалий досвід застосування сиропу L-цет у дітей з БА та алергічним ринітом, а також у період вірус-індукованих загострень свідчить про зменшення тривалості та тяжкості симптомів риніту, потреби в застосуванні бронхолітичної терапії та покращення легеневої функції.

Таким чином, діти з алергічними захворюваннями є групою підвищеного ризику для рекурентних ГРВІ у зв'язку з існуючим дисбалансом імунного гомеостазу респіраторної системи. Респіраторні віруси залишаються головним тригером загострення алергічних захворювань у дітей, особливо БА. Це

обумовлено синергічним посиленням Тх-2 запальної відповіді на тлі неадекватного протівірусного захисту даного контингенту хворих.

Антиалергічні та доведені протизапальні ефекти левоцетиризину розширяють його можливості застосування для контролю симптомів респіраторних алергічних захворювань при вірус-індукованому загостренні.

Власний досвід застосування сиропу L-цет у лікуванні дітей з алергічною патологією дозволяє його рекомендувати як препарат –вибору.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Bibliography

1. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Кондратенкова Т.В. Ефективність застосування препарату L-цет у дітей із сезонним алергічним ринітом // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 8 (51). — С. 21-25.
2. Заболотько В.М. Медична допомога дітям 0–17 років включно з хворобами органів дихання, які перебувають під наглядом у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України: Довідник. — 2017. — С. 24.
3. Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р. Профилактика острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей у детей // *Therapia*. Український медичний вісник. — 2006. — № 2(20). — Режим доступу: <http://therapia.ua/therapia/2006-/02-/profilaktika-ostrykh-respiratornykh-zabolevanii-verkhnikh-dykhatelnykh-putei-u-detei>
4. Майданник В.Г. Эффективность применения растительных иммуномодуляторов при заболеваниях респираторного тракта / В.Г. Майданник, Е.А. Емчинская, И.В. Троицкая // *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. — 2015. — Т. 8, № 1. — С. 124-132.
5. Марушко Ю.В. Імунопрофілактика гострих респіраторних інфекцій у дітей / Ю.В. Марушко // *Укр. мед. часопис*. — 2012. — № 4 (50). — С. 51-55.
6. Щербак И.Б. Акценты антигистаминной терапии: левоцетиризин / И.Б. Щербак // *Укр. мед. часопис*. — 2012. — № 3 (89). — С. 84-85.
7. Airway epithelium stimulates smooth muscle proliferation / Nikita K. Malavia, Christopher B. Raub, Sari B. Mahon [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2009. — Vol. 41. — P. 297-304.
8. A new look at the pathogenesis of asthma / S.T. Holgate, H.S. Archad, G.S. Roberts et al. // *Clinical science*. — 2010. — Vol. 118. — P. 439-450.
9. Asthmatic bronchial epithelium is more susceptible to oxidant-induced apoptosis / F. Bucchieri, S.M. Puddicombe, J.L. Lordan [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2002. — Vol. 27. — P. 179-185.
10. Benedictis F.M., Benedictis D., Canonica G.W. New oral H 1 antihistamines in children: facts and unmet needs // *Allergy*. — 2008. — Vol. 63. — P. 1395-1404.
11. Callaway Z., Kim C.-K. Respiratory Viruses, Eosinophilia and their Roles in Childhood Asthma // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 155. — P. 1-11.
12. Chechel L.V. Virus-induced asthma exacerbation // *Астма та алергія*. — 2013. — № 3. — С. 47-50.
13. Garry M. Walsh. The anti-inflammatory effects of levocetirizine — are they clinically relevant or just an interesting additional effect? // *Allergy, Asthma, Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 5 (1). — P. 14.
14. Green R.J. The interaction between respiratory allergies and infection // *Current Allergy and Clinical Immunology*. — 2015. — Vol. 28 (3). — P. 154-158.
15. Hams E., Fallon P.G. Innate type 2 cells and asthma // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 503-509.
16. Hedlin G. An update on paediatric asthma / G. Hedlin, J. Konradsen, A. Bush // *Eur. Respir. Rev.* — 2012. — Vol. 21 (125). — P. 175-185.
17. Holgate S.T. Epithelium dysfunction in asthma / S.T. Holgate // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 120. — P. 1233-1244.
18. Levocetirizine inhibits rhinovirus-induced ICAM-1 and cytokine expression and viral replication in airway epithelial cells / Y.J. Jang, J.H. Wang, J.S. Kim et al. // *Antiviral. Research*. — 2009. — 81. — P. 226-233.
19. Mechanism of virus-induced asthma exacerbation: state-of-the art. A GA2LEN and Inter Airways document / N.G. Papadopoulos, P. Xepapadaki, P. Mallia et al. // *Allergy*. — 2007. — Vol. 62. — P. 457-470.
20. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study / Bont L., Heijnen C.J., Kavelaars A. [et al.]. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161. — P. 1518-1523.
21. Mutsuo Yamaya. Virus Infection-Induced Bronchial Asthma Exacerbation // *Pulmonary Medicine*. — 2012. Article ID 834826.
22. Oymar K., Halvorsen T., Aksnes L. Mast cell activation and leukotriene secretion in wheezing infants. Relation to respiratory syncytial virus and outcome // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 37-42.
23. Role of deficient type III interferon- λ production in asthma exacerbations / M. Contoli, S. D. Message, V. Laza-Stanca et al. // *Nature Medicine*. — 2006. — Vol. 12 (9). — P. 1023-1026.
24. The effect of Bacterial, Viral and Fungal Infection on Mast Cell Reactivity in the Allergic Setting / S.M. McAlpine, M. Enolsson, C. Lunderius et al. // *Journal of Innate Immunity*. — 2011. — Vol. 3. — P. 12-130.

25. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD / D. Kurai, T. Saraya, H. Ishii, H. Takikawa // *Frontiers in Microbiology*. — 2013. — Vol. 4. — P. 1-9.
26. Virus/allergen interaction in asthma / M. Gavala, Y. Bashir, J. Gern // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2013. — Vol. 13. — P. 298-307.
27. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations — A GA2LEN-DARE systematic review / N.G. Papadopoulos, I. Christo-doulou, G. Rohde [et al.] // *Allergy*. — 2011. — Vol. 66. — P. 458-468.