

Можливості протівірусної терапії в лікуванні гострого вірусного риносинуситу

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) запального характеру досі завдають значних збитків здоров'ю населення і національній економіці країн в усьому світі. Лівову частку випадків розвитку ГРЗ спричиняють вірусні інфекції. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку на респіраторні захворювання вірусного походження страждають близько 30% населення планети [1, 2]. Кожна доросла людина може перенести одне-два ГРЗ на рік, а діти хворіють іще частіше. Величину збитків, яких завдають населенню та економіці держави грип чи інші вірусні інфекції, можна порівняти лише з травматизмом, серцево-судинними захворюваннями та злоякісними новоутвореннями [1-3].

Респіраторні вірусні інфекції: загальні принципи патогенезу

ЛОР-органи, насамперед ніс, приносять синуси, гортаноглотка, мигдалики, є первинною мішенню для більшості ГРЗ. Розглянемо імунопатогенетичні особливості вірусних інфекцій ЛОР-органів.

Загалом патогенез гострих інфекційних захворювань охоплює низку процесів, які в цілому відповідають етапам життєвого циклу збудників (поширенню в організмі, репродукції) та відображають взаємовідносини між патогеном і захисними системами організму хазяїна. Останні представлені компонентами вродженого та придбаного імунітету [3]. У відповідь на проникнення вірусу організм реагує складною системою захисно-приспосовувальних реакцій, спрямованих на обмеження його репродукції і в підсумку – на повне відновлення структурно-функціональних порушень, спричинених патогеном [4].

У патогенезі вірусної інфекції ЛОР-органів традиційно виділяють чотири фази захворювання:

1. Фіксація збудника на поверхнях респіраторного тракту людини та його репродукція в епітеліальних клітинах.

2. Проникнення збудника у кров'яне русло (вірусемія) із розвитком токсичних або токсикоалергічних реакцій.

3. Формування запального процесу з типовою локалізацією для конкретного збудника.

4. Результат: одужання, бактеріальне ускладнення або летальний наслідок.

Ці фази, звісно, є умовними, не обов'язково йдуть одна за одною і можуть розвиватися одночасно в різних ділянках респіраторного тракту. Типовими «вхідними воротами» для респіраторних вірусів є слизові оболонки дихальних шляхів, далі запускаються основні етапи репродукції віріонів, їх вихід із клітини з ураженням нових клітин та подальшим поширенням вірусу організмом, а також передача до іншого хазяїна. Під час інфікування через респіраторний тракт насамперед залучаються місцеві фактори захисту, серед яких домінують секреторний імуноглобулін А і фактори макрофагально-моноцитарної системи. Вираженість та особливості клінічних симптомів захворювання зумовлюються ступенем активності імунних реакцій, у процесі яких реалізується ефекторний цитолітичний потенціал до вірус-інфікованих клітин-мішеней. Широкий спектр антивірусної активності мають натуральні кілери (НК-клітини) та інтерферони, які порушують етапи репродукції вірусів, реалізують антипроліферативну та імуномодулюючу дію.

Активність розвитку імунної відповіді при вірусній інфекції дихальних шляхів пов'язана переважно з активністю Т-хелперів першого (Th1) чи другого (Th2) типів, що різняться за класами інтерферонів, які вони продукують. Клітинна імунна відповідь зумовлена активністю Th1, за рахунок яких відбувається секреція інтерлейкіну (IL)-2 та γ -інтерферону,

унаслідок чого забезпечується активація макрофагів, проліферація цитотоксичних Т-лімфоцитів, що в подальшому сприяє виробленню тривалого імунітету [3, 4].

Важливо зазначити, що всі фактори імунітету між собою пов'язані, тому чим вища активність запального процесу, тим вища інтенсивність цитокіно- та анти-тілоутворення.

Вищенаведені принципи формування імунної відповіді на вірусне вторгнення є загальними для будь-якого ГРЗ. Проте кожна локалізація респіраторного тракту має свої особливості, що зумовлює відмінності перебігу вірусної інфекції. Розглянемо особливості патогенезу вірусних інфекцій ЛОР-органів.

Імунопатогенез гострого вірусного риносинуситу

Щороку близько 15% дорослого населення планети страждають на різні форми риносинуситу, а у дітей вони зустрічаються ще частіше. Риносинусит посідає провідне місце серед усіх ЛОР-захворювань, з якими пацієнти звертаються до оториноларинголога. Найчастіше гострий риносинусит є проявом ГРЗ. Цей процес згідно із сучасною класифікацією дістав назву «гострий вірусний риносинусит». Сьогодні вважається, що під час перебігу будь-якого ГРЗ тією чи іншою мірою залучаються приносять синуси носа [5, 6].

Результати досліджень показують, що гострий вірусний риносинусит у більшості випадків пов'язаний із такими вірусами, як риновіруси, респіраторно-синцитіальні, аденовіруси, коронавіруси. Так, доведено, що саме віруси цих груп мають тропність до слизової оболонки верхніх дихальних шляхів. На поверхні респіраторного тракту щомиті осідають сотні або тисячі патогенів. При інфекційному риносинуситі масове потрапляння й розмноження вірусів на слизовій оболонці призводить до ураження останньої та відшарування верхньої частини епітелію. Тому цей процес пояснює всі прояви нежитю: відчуття печії в носі, витікання слизу з носа, закладеність носа, гугнявість. Рясне витікання виділень із носа – основний захисний механізм під час нежитю [6-8]. При цьому досить чіткою є послідовна зміна стадій запального процесу. Так, вірус, потрапляючи на слизову оболонку носа, проникає у поверхневі клітини, які мають вії, там розпочинається фаза репродукції з активацією альтерації, яка різко порушує структуру клітини. Надалі в слизовій оболонці респіраторного тракту розвивається розгорнута картина запалення, що супроводжується різкою вазодилатацією з підвищенням проникності судинної стінки та вираженою ексудацією. Згодом нарастають явища ацидозу, створюються умови для приєднання вторинної бактеріальної інфекції. При цьому запалення поступово переходить на слизову

оболонку навколоносових пазух. Під час другого етапу запалення в носі відбувається вивільнення трансудативної рідини, яка багата медіаторами запальних реакцій. Завдяки цьому підвищується проникність капілярів і розвивається набряк слизової оболонки, відбувається різке розширення судин, почервоніння слизової та набряк носових раковин. Спостерігається утруднення носового дихання, велика кількість прозорих слизових виділень, зниження нюху. Початок третьої стадії зумовлений виходом формених елементів крові в місце запалення та відповідає стадії проліферації запальної реакції. Цей етап здебільшого пов'язаний із приєднанням бактеріальної флори, яка зумовлює подальший розвиток захворювання.

Риносинусит майже завжди характеризується застоєм секрету та порушенням повітрообміну в навколоносових пазухах, коли страждає механізм мукоциліарного кліренсу та подовжується час контакту патогенних бактерій із клітинами слизової оболонки.

У разі запалення слизова оболонка навколоносових синусів, яка в нормальному стані завтовшки як папірус, здатна збільшуватися в 20-100 разів, формуючи подушкоподібне утворення, яке може заповнювати практично весь простір пазухи. Тому в умовах вираженого набряку пазухи, блокади природного співустья, застою секрету та зниження парціального тиску кисню в пазухах створюються оптимальні умови для розвитку бактеріальної інфекції. Слід зазначити, що при типовому вірусному запаленні одночасно вражається одразу декілька навколоносових синусів, що зумовлено єдиною поверхнею слизової оболонки, яка вкриває і порожнину носа, і синуси.

У патогенезі запальних захворювань верхніх дихальних шляхів поряд із місцевими та загальними запальними процесами значну роль відіграє сенсibilізація. Реакція запускається під час взаємодії алергену з алергенними антитілами. Взаємодія алергену з імуноглобуліном (Ig) E відбувається на опасистих клітинах сполучної тканини та базофілах. Згодом спостерігається вивільнення біохімічних медіаторів з опасистих клітин та базофілів. Гістамін – найважливіша сполука, яка виходить із медіаторних клітин при алергічній патології носа. Він викликає різноманітну дію. По-перше, чинить пряму дію на клітинні гістамінові рецептори, що є основною причиною набряку та закладеності носа. По-друге, гістамін має непряму рефлекторну дію, що призводить до чхання. По-третє, гістамін підсилює проникнення епітелію та гіперсекрецію. Усі ці фактори разом призводять до вираженого набряку слизової оболонки й блокування співустья синусів носа та слухової труби. Виникають необхідні передвісники для розвитку інфекційного патологічного процесу в ЛОР-органах.



Т.Ю. Запорожець

Сучасні принципи лікування гострого вірусного риносинуситу

Яку ж роль відіграють імунопатогенетичні механізми розвитку гострого вірусного риносинуситу в лікуванні цієї патології на сучасному етапі? Як відомо, в терапії гострого риносинуситу найчастіше використовують місцеві деконгестанти, які викликають вазоконстрикцію судин слизової оболонки порожнини носа, швидко ліквідують закладеність носа та ринорею [9]. Популярні сьогодні топічні назальні кортикостероїдні препарати справляють протизапальну та протинабрякову дію. Механізм їхньої дії пов'язаний із перешкодженням виділенню медіаторів запалення, тобто біохімічних з'єднань, які запускають в організмі запальний процес у відповідь на впровадження чужорідних агентів. Гістамін, лейкотрієни, простагландини, IgE за допомогою назальних кортикостероїдів залишаються заблокованими, крім того, вони гальмують проліферацію клітин, які беруть участь у запальній реакції. Макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли виявляються нездатними взяти участь у запаленні, спричиненому інфекційною мікрофлорою або алергічним агентом [10]. Наразі великого поширення набула іригаційна терапія, в рамках якої отоларингологи призначають готові розчини морської води або амбулаторні процедури з промивання порожнини носа. «Улюбленими» сучасних вітчизняних ЛОРів є фітопрепарати, які завдяки різноманітним компонентам за обіцянку виробників реалізують протизапальну дію, сприяють інтенсивній секреції і виведенню мокротиння, зміцнюють захисні властивості організму, підвищують його опірність. Широкого використання набули ферментативні препарати, основним механізмом дії котрих є розрідження серету й завдяки активації мукоциліарного кліренсу виведення його з порожнини носа. Деякі отоларингологи, на жаль, до сьогодні не вважають за потрібне диференціювати вірусний та бактеріальний процеси в назальних синусах, що призводить до хибного призначення антибіотиків. Загалом існує безліч методів лікування гострих риносинуситів, а лікарських засобів – іще більше. Проте слід нагадати, що згідно з адаптованою вітчизняною клінічною настановою антибіотики, антигістамінні засоби, назальні деконгестанти не можуть бути рекомендовані в терапії гострих вірусних риносинуситів.

Спирним питанням залишається призначення протівірусних засобів під час лікування гострих риносинуситів. Існує думка, що протівірусні препарати можуть бути показані лише при ГРЗ, проте не при гострому риносинуситі. Але, як уже зазначалося, ГРЗ і гострий вірусний риносинусит – це, по суті, різні назви однієї патології. Отже, протівірусна терапія, що показана при ГРЗ, може бути рекомендована і в лікуванні гострого вірусного риносинуситу. **Універсальним протівірусним препаратом, що може бути показаний у будь-які терміни терапії гострого вірусного процесу, є Ергоферон.**

Ергоферон – трикомпонентний препарат, до складу якого входять антитіла в надмалих дозах до γ -інтерферону людини афінно очищені, антитіла до гістаміну афінно очищені, антитіла до Т-хелперів CD4 афінно очищені. Сумісне застосування компонентів, що входять до складу комплексного препарату, супроводжується посиленням їх протівірусної активності.

Завдяки своїм компонентам препарат справляє такі ефекти [11, 12]:

- антитіла до γ -інтерферону людини підвищують експресію регуляторного інтерферону- γ , інтерферонів α/β , а також IL-2, IL-4, IL-10 тощо, що відновлює цитокіновий статус, підвищує протівірусну опірність, стимулює інтерферон-залежні біологічні процеси, активацію NK-клітин та регулює синтез імуноглобулінів, забезпечуючи активацію всієї ланки неспецифічної імунної відповіді. Таким чином, Ергоферон має широкий спектр протівірусної активності;

- антитіла до Т-хелперів CD4 регулюють функціональну активність CD4-рецептора, що приводить до підвищення функціональної активності CD4-лімфоцитів, нормалізації імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин, що безпосередньо активує фактори специфічної імунної відповіді;

- антитіла до гістаміну модифікують гістамін-залежну активацію периферичних і центральних H_1 -рецепторів, сприяючи зниженню тону м'язулатури бронхів, зменшенню проникності капілярів, що приводить до зменшення вираженості ринореї, набряку слизової оболонки, кашлю, чхання, а також зменшення вираженості супутніх до інфекційного процесу алергічних реакцій завдяки пригніченню вивільнення гістаміну з тучних клітин та базофілів, продукції лейкотрієнів, синтезу молекул адгезії, зниженню хемотаксису еозинофілів та агрегації тромбоцитів у реакціях на контакт з алергеном, що загалом зумовлює пом'якшення та зменшення симптомів захворювання, у тому числі того, що протікає з явищами сенсibiliзації.

Сьогодні препарати з імунотропною дією в лікуванні синуситів використовують не надто часто. Але, з огляду на патогенез вірусної інфекції, доцільно ввести у схему лікування захворювання препарати саме з імуноактивною дією. Так, за нашими спостереженнями, застосування Ергоферону у перші дні розвитку гострого вірусного риносинуситу за схемою (перші 2 год препарат приймають кожні півгодини по 1 таблетці, потім іще тричі по таблетці через рівні проміжки часу (загалом 8 таблеток в першу добу); з другої доби – по 1 таблетці тричі на день до зникнення симптомів) сприяє більш швидкому одужанню та суттєвому зменшенню випадків розвитку поствірусного та бактеріального риносинуситів унаслідок гострого вірусного процесу. Надзвичайно важливо, що Ергоферон можна використовувати із 6-місячного віку, що підтверджує безпеку препарату. Ще одним важливим плюсом Ергоферону

є відсутність лікарських взаємодій. Навіть на тлі нинішньої критики гомеопатичних та імунотропних препаратів Ергоферон дуже добре зарекомендував себе на практиці, зібравши вагому доказову базу – рівень доказів IA. Ефективність та безпека Ергоферону доведена у великій кількості клінічних досліджень за різних патологій, як вірусних, так і ускладнених бактеріальною інфекцією. Відтак ми вважаємо внесення **Ергоферону як препарату з комплексною дією (протівірусною, протизапальною та антигістамінною)** у схему лікування гострого вірусного риносинуситу абсолютно доцільним. Застосування Ергоферону дає змогу реалізувати протівірусний механізм широкого спектра без розвитку резистентності, відновити імунний баланс, запобігти розвитку вторинних бактеріальних ускладнень, забезпечити більш швидке та повноцінне клінічне одужання.

Література

1. Гуров А.В. Отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Как с ним бороться? // РМЖ. – 2009. – № 19. – С. 1254.
2. Сергеева И.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Е.П. Иммунологические аспекты острых респираторных вирусных инфекций и гриппа // Практическая медицина. – 2012. – № 6 (12). – С. 68-76.
3. Keynan Y., Card C.M., Mc Laren P.J. [et al.]. The role of regulatory T-cells in chronic and acute viral infections // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46. – № 7. – P. 1046-1052.
4. Khitrov A.N., Shogenov Z.S., Tretyak E.B. [et al.]. Postinfections immunodeficiency and autoimmunity: pathogenic and clinical values and implications // Expert Review of Clinical Immunology. – 2007. – Vol. 3. – № 3. – P. 323-331.
5. Свистушкин В.М., Шевчик Е.А. Острый риносинусит – современный взгляд на проблему // РМЖ. – 2014. – № 9. – С. 643-646.
6. Лопатин А.С., Варьянская А.В. Острый и хронический риносинусит: принципы терапии // Медицинский совет. – 2014. – № 3. – С. 24-26.
7. Лопатин А.С., Свистушкин А.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения: Клинические рекомендации. – М., 2009. – 25 с.
8. Попович В.І. Гострий риносинусит: етіопатогенез, діагностика, лікування та профілактика // Український медичний часопис. – 2016. – № 2 (112).
9. Міністерство охорони здоров'я України (2016). Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 11.02.2016 № 85 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострих запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та вуха» (http://www.dec.gov.ua/mtd/_rynosyn.html).
10. Thomas M., Yawn B.P., Price D. et al.; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group (2008) EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 – a summary. Prim. Care Respir. J., 17 (2): 79-89.
11. Гаврюченков Д.В. Новый протівірусний препарат ЕРГОФЕРОН в лікуванні респираторних інфекцій // Поліклініка. – 2011. – № 5. – С. 5-10.
12. Рылова Н.В. Лечение острых респираторных вирусных инфекций: современные тенденции // Практическая медицина. – 2015. – № 2 (87). – С. 87-94.

ЕРГОФЕРОН КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ



Посилена протівірусна дія



Потрійний механізм дії: протівірусний, протизапальний та антигістамінний



Широкий спектр протівірусної активності¹

Застосовують дорослим та дітям віком від 6 місяців



ergoferon.com.ua

¹ V. Rafalsky, Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial, International Journal of Infectious Diseases 51 (2016) 47–55

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.