

DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.47-50

Роль респираторных вирусов в генезе острых инфекций верхних дыхательных путей и уха

Е.Ю.Радциг✉, А.Н.Радциг

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»

Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉Radsig_e@rsmu.ru

В статье рассмотрены вопросы этиологии заболеваний верхних дыхательных путей, в частности ЛОР-патологии, с позиции комплексного микробиологического исследования, включающего выявление респираторных негриппозных вирусов, таких как респираторный синцитиальный вирус, адено-, риновирус, вирус парагриппа. Приведены отечественные данные о частоте выявления данных вирусов при различной ЛОР-патологии (ринит, синусит, аденоидит, отит), и сделан вывод, что при выборе терапии ЛОР-заболеваний очень важно учитывать противовирусную активность препаратов. На сегодняшний день специфические препараты для лечения негриппозной острой респираторной инфекции отсутствуют, поэтому альтернативой могут являться патогенетические и симптоматические эффекты используемых препаратов других классов. На примере оксиметазолина показано этиотропное (противовирусное), патогенетическое (противовоспалительное) и симптоматическое (деконгестивное) действие, подтвержденное целым рядом исследований, описанных в статье. Расширение наших знаний о генезе наиболее часто встречающихся в практике респираторных заболеваний и о хорошо знакомых лекарственных средствах позволит с большим эффектом применять их в лечении, избегая полипрагмазии, столь характерной для лечения острой инфекционной патологии дыхательных путей.

Ключевые слова: респираторные вирусы, негриппозные вирусы, ринит, синусит, отит, аденоидит, этиология, комплексное действие лекарственных средств, противовирусный препарат, патогенетический препарат, симптоматический препарат, деконгестант, оксиметазолин.

Для цитирования: Радциг Е.Ю., Радциг А.Н. Роль респираторных вирусов в генезе острых инфекций верхних дыхательных путей и уха. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 2: 47–50. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.47-50

The role of respiratory viruses in the genesis of acute infections of the upper respiratory tract and ear

E.Yu.Radsig✉, A.N.Radsig

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉Radsig_e@rsmu.ru

The article discusses the etiology of diseases of the upper respiratory tract, in particular ENT diseases, from the perspective of comprehensive microbiological studies, including the identification of non-influenza respiratory viruses such as respiratory syncytial virus, adeno-, rhino virus, parainfluenza virus. The domestic data on the frequency of detection of these viruses for various ENT pathologies (rhinitis, sinusitis, adenoiditis, otitis) are given and it is concluded that when selecting the therapy of ENT diseases, it is very important to take into account the antiviral activity of the drugs. To date, there are no specific drugs for the treatment of non-influenza acute respiratory infection, so the pathogenetic and symptomatic effects of the drugs used in other classes may be an alternative. The example of oxymetazoline shows etiotropic (antiviral), pathogenetic (anti-inflammatory) and symptomatic (decongestive) action, confirmed by a number of studies described in the article. The expansion of our knowledge about the genesis of the first most frequently encountered in practice, respiratory diseases and familiar medicines will allow to great effect to use them in treatment, avoiding polypharmacy, so characteristic for the treatment of acute infectious disease of the respiratory tract.

Key words: respiratory viruses, non-influenza viruses, rhinitis, sinusitis, otitis, adenoids, etiology, complex action of drugs, antiviral drug, drug pathogenetic, symptomatic medication, decongestants, oxymetazoline.

For citation: Radsig E.Yu., Radsig A.N. The role of respiratory viruses in the genesis of acute infections of the upper respiratory tract and ear. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 2: 47–50. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.47-50

Мы живем в очень динамичном мире и, несмотря на скоротечность времени, периодически оглядываемся, вспоминая, что осталось позади. Все более отдаляется XX в., новое столетие активно набирает обороты, и в рамках данной статьи мы проскочим «золотые», «серебряные», «железные» и «бронзовые» мифологические и реальные века, остановившись на XIX в. Как мы знаем, XX в. подарил миру антибиотики, в течение длительного времени его так и называли – «золотой век антибиотиков». В XXI в. появился термин «антибиотиковый апокалипсис». Впервые об опасности проблемы антибиотикорезистентности предупреждал еще А.Флеминг практически сразу после открытия пенициллина. С тех пор и до наших дней говорят о подобной угрозе, но также регулярно подчеркивают тот факт, что антибиотики останутся в клинической практике, однако крайне важно учитывать обоснованное и корректное применение этих препаратов.

Параллельно с темой антибиотиков и точкой их воздействия, бактериальных инфекционных агентов, обсуждается другой аспект микробного сообщества – вирусы. Пример изменения информированности о кон-

кретном вирусе – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Если в XX в. мы только узнали слово СПИД, то сегодня ВИЧ-инфекция – одна из широко обсуждаемых проблем современного общества. Уже появляется новый термин – «век агрессивных вирусов». Может быть, этот термин и закрепится, чему в немалой степени способствует широкое внедрение в клиническую практику методик определения вирусов в разных биологических средах. Первые подобные методы появились в 1970-е годы, они были научным достижением и были доступны лишь в некоторых лабораториях. Сейчас же метод полимеразной цепной реакции широко распространен и доступен большинству врачей так же, как и методы традиционной бактериологической диагностики.

Практическим следствием совершенствования диагностических тестов за последние десятилетия стало появление ряда работ, посвященных изучению роли разных вирусов в генезе ЛОР-патологии, таких как вирус папилломы человека, Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса. Наряду с этим XXI в. подарил целую серию работ, посвященных изучению роли этих вирусов, а также гриппозных/негриппоз-

ных вирусов в генезе патологии верхних дыхательных путей (ВДП), и фундаментальных исследований механизмов противовирусной активности разных химических субстанций, и у нас есть возможность привести данные, уточняющие этиологию ряда ЛОР-заболеваний в «вирусном» аспекте.

ВДП, особенно полость носа, – это своего рода пограничный биоконтроль для всех агентов, поступающих в наш организм с воздушной струей. Считается, что острый ринит/синусит наиболее часто имеет вирусную этиологию – в 95% случаев у детей и в 98–99,5% у взрослых [1, 2]. Большинство литературных источников (в основном зарубежных) не приводят точные статистические данные о частоте выделения конкретных вирусов, лишь перечисляют их – рино-, адено-, респираторный синцитиальный (РС-вирус), вирус парагриппа. В 2012 г. в работе Е.П.Карповой и соавт. [3] были выявлены разные типы вирусов в назальных смывах пациентов с острым синуситом (см. таблицу).

Комплексная микробиологическая оценка назальных смывов у пациентов с острым синуситом была проведена и в работе Л.В.Малыгиной (2017 г.) [4]: по ее данным, лидирует смешанная (вирусно-бактериальная) этиология синусита (64,28%), но также встречаются и чисто вирусный (17,86%) и бактериальный синусит (17,86%). Если же посмотреть на частоту выделения разных возбудителей в аспиратах из околоносовых пазух, то существенно возрастает процент чисто бактериального синусита (30,9% аспираты vs 17,86% назальные смывы) и снижается частота вирусно-бактериального синусита (29,77% vs 64,28%) при практически неизменной доли чисто вирусного синусита (19,51% vs 17,86%), а в 20,32% случаев выявлен «микробиологически негативный» синусит [4]. Приводятся данные и о частоте выделения разных вирусов; так, в наибольшем проценте случаев у пациентов встречался риновирус (21,25%), что полностью совпадает с данными литературы [5], чуть реже – РС-вирус (14,57%) и гораздо реже такие вирусы, как вирус парагриппа 1, 2, 3-го типов и аденовирус – по 5,96%; метапневмовирус – 5,3%, бокавирус – 1,33%. Отметим, что в 45,83% случаев вирусы в аспиратах из околоносовых пазух выделены не были.

Изучению роли респираторных вирусов при остром среднем гнойном отите у дошкольников посвящена

Частота выделения вирусов в назальных смывах пациентов с острым синуситом	
Метапневмовирусы	55%
Вирусы парагриппа	33%
Коронавирусы	25%
Риновирусы	18,3%
Аденовирусы	18,3%

работа О.В.Бугайчук (2018 г.) [6]. По данным автора, разные респираторные вирусы встречаются в 65,06% случаев, в том числе в 25,27% случаев – с единственным микробным возбудителем, 38,71% – в сочетании с бактериальными агентами, а в единичных (по 0,54%) случаях – в сочетании с грибковой или бактериально-грибковой флорой. Наиболее часто в отделяемом из полости среднего уха выделяли вирус парагриппа (20,42%), на втором месте – РС-вирус (18,37%), далее – аденовирус (13,43%) и риновирус (8,05%). Такие вирусы, как энтеро-, метапневмо- и бокавирус, выделялись в единичных случаях, что противоречит зарубежным литературным данным. Важен вывод автора, что в 59,4% случаев микрофлора, выделенная из полости среднего уха, совпадает с таковой в носоглотке. Поэтому следует сослаться на еще одну работу, выполненную с целью определения респираторных вирусов в аспирате с поверхности глоточной миндалины и задней стенки глотки у пациентов с аденоидитом [7]. Вирусы выделены в 70,8% аспиратов, при этом в 25% случаев – как монокультура, 29,2% – в сочетании с бактериальными агентами, 8,3% – с грибковыми и бактериально-грибковыми агентами. Среди вирусов в данном исследовании преобладал РС-вирус (50%), далее риновирус и метапневмовирус (по 16,7%), аденовирус (11,1%) и вирус парагриппа (5,5%).

Приведенные данные показывают, что роль респираторных негриппозных вирусов очень высока, следовательно, при выборе терапии ЛОР-заболеваний очень важно учитывать противовирусную активность препаратов. На сегодняшний день специфические препараты для лечения негриппозной острой респираторной инфекции отсутствуют, поэтому альтернативой могут являться патогенетические и симптоматические эффекты используемых препаратов других классов.

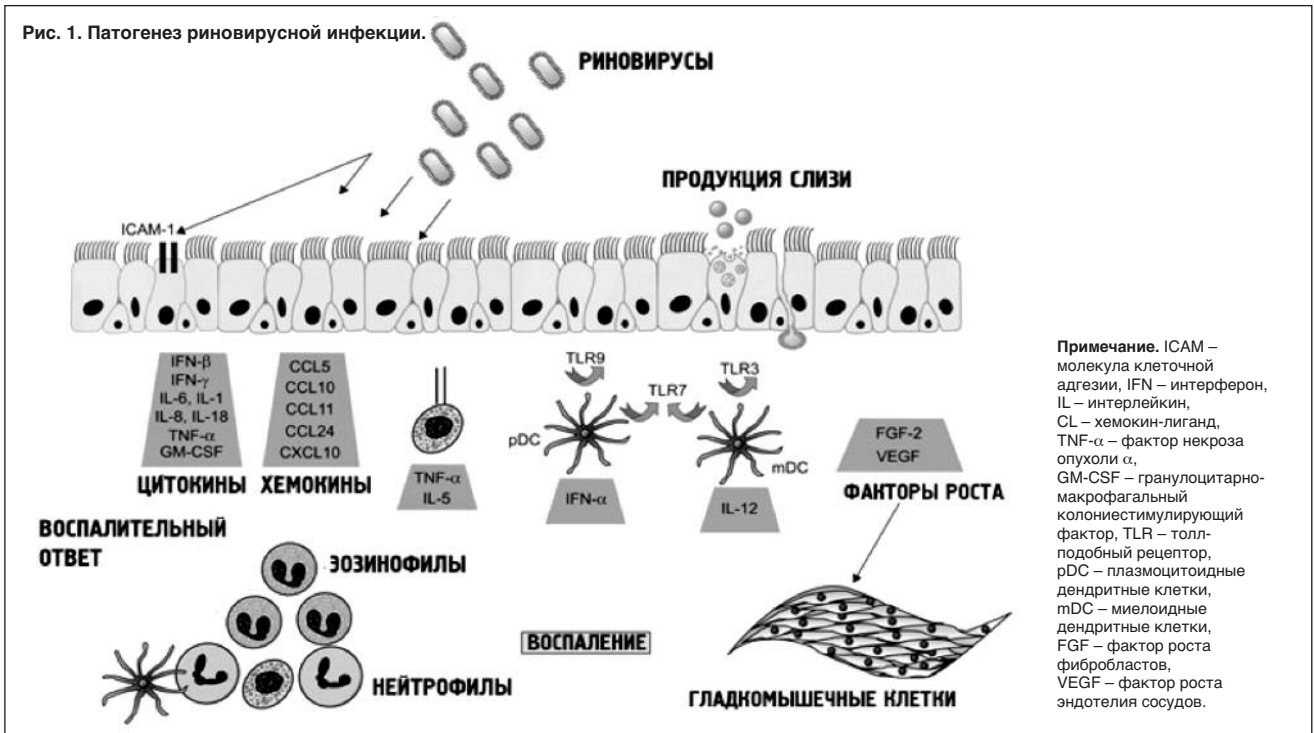
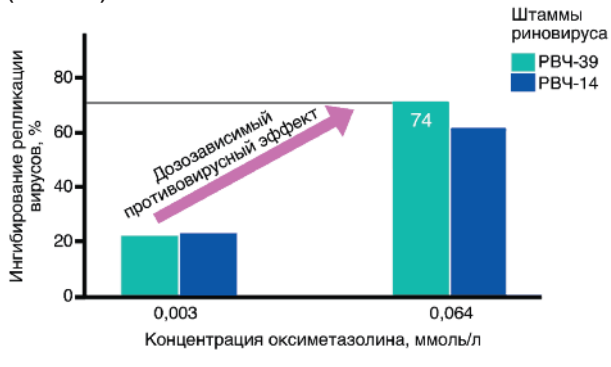


Рис. 2. Противовирусная активность оксиметазолина (Називин®).



Среди способов борьбы с респираторными вирусами выделяют следующие направления:

- предупреждение адгезии вирусов на клетках эпителия слизистой оболочки;
- нарушение репликации вирусов в организме;
- нейтрализация продуктов жизнедеятельности вирусов.

Традиционно для предупреждения адгезии микробных агентов/аллергенов/поллютантов используют препараты элиминационно-ирригационной терапии, препятствующей взаимодействию аэропатогенов с молекулами поверхностной адгезии, такими как ICAM-1, которые играют важную роль во взаимодействии иммунных и эндотелиальных клеток и являются основным рецептором проникновения для 90% риновирусов [5]. Для реализации второго и третьего механизмов используются препараты с противовирусной активностью, относящиеся к разным классам анатомо-терапевтическо-химической классификации. Но в боль-

Рис. 3. Виростатическое действие оксиметазолина (Називин®) в отношении вируса гриппа А.



шинстве случаев механизм их противовирусного действия объясняется на примере вирусов гриппа. Эксперты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют использовать этиотропные препараты, ингибирующие вирусную репродукцию, т.е. воздействующие на матричный белок М2, гемагглютинин или нейраминидазу (применимо только к вирусам гриппа), причем наиболее высокие титры вируса определяются в инкубационный период, т.е. до начала клинических проявлений заболевания. Препараты, используемые для этой цели, характеризуются нежелательными побочными явлениями и системной токсичностью, что ограничивает их применение у детей, а также лиц пожилого возраста и пациентов с ослабленным иммунитетом [5].

В настоящее время считается, что симптомы инфекции ВДП являются результатом воспалительного иммунного ответа организма на вирус, а не прямым ви-

русным цитопатическим эффектом. Существует ряд исследований *in vitro* и *in vivo* [5], подтверждающих эту точку зрения. На модели риновирусной инфекции было доказано повышение в назальном секрете альбумина, кининов, иммуноглобулина G, провоспалительных цитокинов и липидных медиаторов (рис. 1). Следовательно, идеальный топический лекарственный препарат для лечения симптомов острой вирусной инфекции ВДП должен сочетать противовирусные и противовоспалительные свойства, купируя при этом основные симптомы заболевания, такие как отек и заложенность носа.

Расширение диагностических возможностей позволяет не только уточнить представления об этиологии заболеваний, но и более детально изучить механизм действия различных лекарственных средств. Так, мы хорошо знаем о противовоспалительном эффекте таких веществ, как ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, фенилбутазон, натрия салицилат, индометацин, диклофенак натрия, мефенамовая кислота, пироксикам, непосредственно относящихся к нестероидным противовоспалительным препаратам. Противовоспалительное действие имеют и препараты из других фармакологических групп, например фенспирид (H_1 -антигистаминные средства), ацетилцистеин (муколитики и стимуляторы моторной функции дыхательных путей), оксиметазолин (деконгестанты, α -адреномиметики). Причем для оригинального оксиметазолина (представлен в России препаратом Називин® в виде назальных дозированных спреев и капель) доказана противовирусная активность в отношении риновируса, лидирующего среди патогенов заболеваний ВДП.

Среди возможных механизмов противовирусного эффекта оксиметазолина рассматриваются его ингибирующее влияние на экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 и снижение активности процессов внедрения вируса внутрь клеток. По данным лабораторного исследования S.Koelsch и соавт. (2007 г.), оксиметазолин (Називин®) успешно подавлял репликацию клинически значимых типов риновируса человека (РВЧ), относящихся к РНК-вирусам, не имеющим оболочку и проникающим в эпителиальные клетки-мишени путем взаимодействия с рецепторами ICAM-1. Подавление репликации РВЧ-14 и РВЧ-39 достигало 74%, данный эффект является дозозависимым. Отмечено также дозозависимое влияние оксиметазолина на подавление экспрессии рецепторов ICAM-1 (CD54) на 38,65% [5] (рис. 2).

Опосредованное подавление экспрессии ICAM-1 на поверхности эпителиальных клеток способно влиять на воспалительные механизмы и инфекционную активность риновируса, что сопоставимо с эффективностью некоторых комплексных противостудных средств. Так, оксиметазолин подавлял образование провоспалительных эйкозаноидов, производных арахидоновой кислоты, не влияя на образование других провоспалительных медиаторов; выраженно подавлял оксидативный стресс, обладая низкой токсичностью [5].

Кроме того, согласно результатам другого лабораторного исследования (M.Schmidtke, 2005 [8]), оксиметазолин подтвердил противовирусную активность (не зависящую от времени воздействия вещества) в отношении гриппа А, значимо подавляя репликацию данного вируса, представителя оболочечных РНК-вирусов. Свойства противовирусного действия оксиметазолина определялись при помощи анализа ингибирования мощного цитопатического эффекта методом ре-

дукции инфицированных бляшек вируса, показавшего, что оксиметазолин обеспечивал дозозависимое подавление репликации вируса гриппа А до 81,5% и снижение бляшкообразования на 88,0% (рис. 3).

Учитывая частоту выделения риновируса в назальных смывах у пациентов с острым инфекционным ринитом/риносинуситом [4], применение оксиметазолина (Називин®) у пациентов с насморком на фоне острой респираторно-вирусной инфекции способно оказать не только симптоматическое, но и патогенетическое и этиотропное действие [5, 9], так как оксиметазолин, подавляя репликацию вируса на слизистой оболочке полости носа, может предотвращать распространение инфекции в нижние отделы дыхательных путей. Подобные свойства оксиметазолина выделяют его среди других препаратов этой группы, так как описанные эффекты (помимо сосудосуживающего) способны обеспечить уменьшение длительности течения острого вирусного ринита/синусита в период сезонного подъема острой респираторно-вирусной инфекции/гриппа (с сентября по ноябрь и с марта по май) [5]. Називин® обладает хорошим профилем безопасности, сопоставимым с безопасностью изотонических солевых растворов [10], не имеет возрастных ограничений к использованию и может применяться у детей с рождения.

Совершенствование методов диагностики позволит расширить наши знания не только о генезе наиболее часто встречающихся в практике респираторных заболеваний, но и о хорошо знакомых лекарственных средствах и с большим эффектом применять их в лечении, избегая в том числе полипрагмазии, столь характерной для лечения острой инфекционной патологии дыхательных путей.

Литература/References

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Bachert C et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology* 2007; 45 (20): 7–8.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology* 2012; 50 (1): 7–10.
3. Карпова Е.П., Заплатников А.Л., Вагина Е.Е. Назальные деконгестанты и средства ирригационной терапии в комплексном лечении вирусно-бактериальных риносинуситов у детей. *Педиатрия*. 2012; 6 (91): 117–22. Karpova E.P., Zaplatnikov A.L., Vagina E.E. Nazalnye dekonjestanty i sredstva irrigatsionnoi terapii v kompleksnom lechenii virusno-bakterialnykh rinosinusitov u detei. *Pediatriia*. 2012; 6 (91): 117–22. [in Russian]
4. Малыгина Л.В. Острый синусит у детей: этиология, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. / Malygina L.V. Ostryi sinusit u detei: etiologiya, diagnostika, lechenie. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2017. [in Russian]
5. Koelsch S, Tschaikin M, Sacher F. Anti-rhinovirus-specific Activity of the alpha-sympathomimetic oxymetazoline. *Arzneimittelforschung* 2007; 57 (5): 475–82.
6. Бугайчук О.В. Роль респираторных вирусов в формировании воспалительной патологии среднего уха у детей дошкольного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. / Bugaichuk O.V. Rol respiratornykh virusov v formirovaniі vospalitelnoi patologii srednego ukha u detei doshkolnogo vozrasta. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2018. [in Russian]
7. Радциг Е.Ю., Злобина Н.В., Лапицкая А.С., Селькова Е.П. Этиология аденоидита у детей при острой респираторной вирусной инфекции. *Вестн. РГМУ*. 2015; 3: 38–40. / Radtsig E.Yu., Zlobina N.V., Lapitskaia A.S., Selkova E.P. Etiologiya adenoidita u detei pri ostroi respiratornoi virusnoi infektsii. *Vestn. RGMU*. 2015; 3: 38–40. [in Russian]
8. Schmidtke M, Sauerbrei A, Wutzler P. Do oxymetazoline-containing nasal sprays exhibit an antiviral activity against influenza A virus? *Chemother* 2005; 6: 207–11.
9. Заплатников А.Л. Рациональное применение назальных сосудосуживающих средств у детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2010; 1. / Zaplatnikov A.L. Ratsionalnoe primenenie nazalnykh sosudosuzhivayushchikh sredstv u detei. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. 2010; 1. [in Russian]
10. Reinecke S, Tschaikin M. Untersuchung der Wirksamkeit von Oxymetazolin auf die Rhinitisdauer. *MMW Fortschritt der Medizin Originalien* 2005; 3 (147 Jg.): 113118.

Сведения об авторах

Радциг Елена Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

E-mail: Radtsig_e@rsmu.ru

Радциг Антон Николаевич – студент педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»