

УДК 616-036

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ – ВАЖЛИВИЙ НАПРЯМОК УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ГРИПУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

Гоженко А.І., Кобрін Т.М., Дівоча В.П.

ДП Український НДІ медицини транспорту МЗ України, м. Одеса

Аналіз особливостей пандемії грипу в 2009-2010 роках в Україні з лікування його ускладнень містив безліч способів і препаратів симптоматичної терапії, особливо для компенсації легеневої недостатності. При етіотропному лікуванні грипу необхідно повернутися до використання на ранніх етапах захворювання протигрипозного імуноглобуліну, яке раніше проводилось в Україні. Також слід звернути увагу на перспективний підхід до блокування трипсिनподібних протеїназ, які беруть участь в проникненні вірусу грипу до здорової клітини, ендогенними інгібіторами. Крім того, слід знайти місце лейкотрієнам-блокаторам медіаторів запалення і введенню глюкокортикоїдів для моделювання імунної відповіді, а також блокуванню системи комплементу. Таким чином, поряд з етіотропним напрямком, патогенетична терапія грипу та його ускладнень є перспективним, важливим і обов'язковим напрямком удосконалення лікування грипу та його ускладнень.

Ключові слова: грип, патогенетична терапія

Сучасна парадигма боротьби з грипом практично цілком базується на етіотропній профілактиці та терапії. Розробка та використання протигрипозних вакцин були і будуть стратегічним напрямком, що в останній час доповнюється новими засобами, які впливають на репродукцію вірусу грипу у клітинах-мішенях. До останніх відносяться, в першу чергу, інгібітори нейрамідіази [1]. В рекомендації щодо лікування ускладнень грипу включені багато засобів та препаратів симптоматичної терапії, особливо для компенсації легеневої недостатності, антибактеріальна терапія. Між тим, складається враження, що систематизована патогенетична терапія практично відсутня [2-4].

Таким чином, логіка патологічного процесу розглядається лише як ураження клітин, в першу чергу, респіраторного тракту, потім ендотелію, імуносупресивна дія вірусу грипу, що і обумовлює усі подальші порушення у організмі. При цьому, у теоретичному плані, зовсім не враховуються патогенетичні механізми, які спрацьовують у пошкоджених тканинах, а в практичному плані не використовуються препарати, за допомогою яких можна було би впливати на розвиток патологічних процесів при грипі.

Аналіз особливостей пандемії грипу в 2009 році в Україні (перебігу хвороби, клініко-лабораторних показників, патоморфології та ускладнень хвороби) дозволяє дійти наступних основних загальних висновків [5].

По-перше, грип, що спостерігався в Україні, мав усі складові класичного грипу. По-друге, вірулентність штамів, що уражали населення, була вища, тому хвороба була

значно важкою, особливо з частими ураженнями легенів, розвитком вірусної пневмонії, яка ускладнювалась дихальною недостатністю. По-третє, особливістю слід вважати більш важкий перебіг хвороби з тяжкими легневими ускладненнями у людей молодого віку, здебільшого 20-45 років. Ці висновки спонукають нас до пропозицій розробки та удосконалення методів лікування грипу взагалі з урахуванням особливостей циркулюючих штамів.

Аналіз світового та національного досвіду у лікуванні грипу дозволяє розглядати три основні напрямки, щодо удосконалення терапії грипу: етіотропний, патогенетичний, симптоматичний. Кожний з них є досить широким та змістовним. Однак все ж можливо виділити наступне.

Етіотропне лікування грипу спрямовано на нейтралізацію вірусу, чи порушення щодо його репродукції в організмі людини [6]. Щодо першого, то необхідно повернутися до використання на ранніх етапах захворювання протигрипозного імуноглобуліну, який раніше вироблявся в Україні. Необхідно подальша розробка схем лікування з використанням блокаторів нейрамідіази. Але особливо слід звернути увагу на розроблені в Україні методики блокування протеолітичних механізмів активації вірусу на етапі входження в клітини-мішені. Протеолітичне розщеплення гемаглютиніну, як встановлено українськими вченими є необхідним етапом вірусного пошкодження клітини, а його блокування при цьому, є одним з важливих та ефективних шляхів боротьби з грипом. При цьому, слід розглядати та використовувати два різних за механізмом підходи до впливу

на протеолітичну активацію. Згідно першого можливо використовувати фармакологічні препарати (екзогенні речовини) інгібітори трипсиноподібних протеїназ. Прикладом може бути амінокапронова кислота, як блокатор протеолізу, що дозволена в Україні для профілактики та лікування грипу. Нарешті, є інший вельми перспективний підхід до блокування трипсиноподібних протеїназ. Так, згідно протеїназно-інгібіторній теорії, на розвиток грипу великий вплив має стан ендогенних інгібіторів та їх співвідношення з активністю трипсиноподібних протеїназ [7].

В Україні (В.П. Дівоча та співавтори) розроблена технологія отримання високоактивного інгібітору з відходів крові. При виробництві імуноглобуліну, експериментально доказана висока терапевтична ефективність яких показана при експериментальному лікуванні грипу. На сьогоднішній день випуск таких препаратів для лікування хворих [8].

У подальшому перспективними є інші підходи для стимуляції продукції та підвищення рівня ендогенних інгібіторів. Можливо саме цей механізм відповідає, в якійсь мірі, за відомий фактор резистентності до грипу частини людської популяції. Безумовно, подальші пошуки нових етіотропних препаратів, розробка схем їх комбінованої дії вельми перспективні.

Патогенетична терапія грипу, на наш погляд, складається з двох основних блоків. По-перше, це корекція патогенетичних механізмів вірусного запалення бронхо-легеневої системи [9].

Слід відмітити, що вірусне пошкодження епітелію дихальних шляхів та альвеолярного епітелію лише запускає запалення і воно є тою первинною альтерацією і початком вірусного запалення. Безумовно, що тут повинні бути використанні усі терапевтичні підходи, що використовуються при лікуванні запалення з урахуванням специфіки вірусного пошкодження та морфофункціональних характеристик тканин бронхо-легеневої системи.

Спочатку слід звернути увагу на використання засобів, що інгібують протеоліз. По-перше, це підсилює антивірусні ефекти, але водночас блокує фібрinolіз і зменшує пошкодження судин. Окрім цього, протеолітична активація калікріїну з утворенням брадикініну, одного з основних медіаторів запалення зменшується [10]. Треба знайти місце іншим блокаторам медіаторів запалення – гістаміну, а для легенів, особливо лейкотриєнам. Модуляція вивільнення, активація

та утворення медіаторів запалення у бронхо-легеневій системі в значній мірі може зменшити ексудативні явища та подальші проценти набряку. Враховуючи те, що у легенях, з одного боку, найбільші рівні pO_2 , а з другого - дуже високий рівень ліпідів, оксидативний стрес має бути дуже важливим ланцюгом патогенезу вірусного ушкодження легенів, що обумовлює необхідність активної антиоксидантної терапії.

Треба зазначити, що для вірусних пневмоній патогенетичним ланцюгом є дистрес синдром, який є наслідком пошкодження сурфактатної системи. Це, в свою чергу, викликає необхідність використання препаратів спрямованих на відновлення сурфактатної системи легенів, а значить відновлення адекватної вентиляції альвеол. Нарешті зростання набряку у легенях, як етапу розвитку запалення диктує необхідність антинабрякової терапії, зокрема інфузійних розчинів високої молекулярної маси [11].

Особливо слід підкреслити, що не дивлячись на застереження, щодо імуносупресивної дії глюкокортикоїдів немає більше ефективних механізмів антинабрякової дії за рахунок стабілізації мембран ніж вони. Тому їх диференційне застосування у комплексі з тими засобами, що профілактують їх негативні ефекти (антибіотики та інше) не мають альтернативи при тяжких ураженнях легенів.

Треба зазначити, що важливим є розробка методів, що враховують специфіку дихальної системи. Широке використання інгаляційних препаратів та методів може зменшити негативні, особливо системні, їх прояви. Це особливо стосується використання глюкокортикоїдів.

Треба зазначити, що сформульовані підходи до патогенетичної терапії грипу базуються на класичному розумінні патогенезу запалення. На наш погляд, наразі необхідна активна робота аби адаптувати ці підходи до стадії процесу (ушкодження епітелію бронхо-легеневої системи, легенів), важкості патологічного процесу та поєднанні з подальшими ускладненнями. Слід вибрати найбільш ефективні препарати, розробити схеми їх використання.

Впевнений, що така робота може бути виконана в стислі строки і тоді можна більш ефективно впливати на перебіг грипу і, в першу чергу, вірусної пневмонії, тому що згідно статистики у 80 % летальних випадків причиною були саме постгрипові пневмонії.

На наш погляд слід звернути увагу на такий патогенетичний ланцюг, як роль імунної системи у патогенезі грипу. Відомо, що після 6-7 дня вірусемія при грипі зменшується. Безумовно, це пов'язано з тим, що на цей час формується гуморальний імунітет проти грипу. Але цей позитивний момент є і причиною подальшого розвитку патогенезу грипу. Так, давно відома патогенетична роль імунних комплексів, а це антигени вірусу грипу у комплексі з імуноглобулінами, що активують систему комплементу і грають важливу роль у системному пошкодженні судин (легені, головний мозок, нирки). Тому у літературі є думка, що цей етап слід розглядати як гіпергічне імунне запалення. Тобто чим більш активне реагує імунна система, продукуючи антитіла, чим більше їх титр, тим активніше йде імунна реакція і зменшуються віруси грипу. Але таке зменшення не буває суто вибірконим і у зону активації і дії комплементу попадають здорові тканини, в першу чергу судини. Але треба звернути увагу, що основна маса вірусів грипу сконцентрована у легенях. Згідно морфологічних у досліджень загиблих від грипу у легенях спостерігається переважно лімфоцитарна інфільтрація, подекуди з явищами плазматизації клітин. Ми це розглядаємо, як докази можливості розвитку гіперергічної імунної реакції у легенях. Саме вона, через активацію системи комплементу може бути тим другим етапом пошкодження (самопошкодження) легенів. Суттєво, що розвиток вірусної постгрипозної пневмонії якраз і спостерігається здебільшого на 4-6 дні захворювання, що з урахуванням 1-2 діб інкубаційного періоду співпадає з початком імунної відповіді. Тому у цей час пошкодження легенів може бути також або більше, по імунному механізму – тобто по механізму феномена Артюса. Тому саме в цей час необхідно можливо модулювати імунну відповідь (глюкокортикоїди), а також блокувати систему комплементу. Ці допущення мають стати предметом наукових та практичних досліджень [12-14].

Подальший розвиток ускладнень грипу з приєднанням бактеріальних ускладнень, особливо вірусно-бактеріальних пневмоній, потребує активної антибактеріальної терапії, що надана у протоколах лікування грипу і його ускладнень. Безумовно, що основним є розвиток дихальної недостатності. Треба зазначити, що ШВЛ та киснева терапія є бодай єдиними засобами ліквідації гіпоксії, але треба поставити питання, про необхідність одночасної профілактики оксидативного стресу легенів у цих випадках – антиоксидантна терапія повинна бути обов'яз-

ковою [15].

Вищенаведене свідчить про те, що патогенетична терапія грипу і його ускладнень є перспективним, важливим, обов'язковим напрямком удосконалення лікування грипу та його ускладнень [14, 15].

Література

1. Ferraris O. Sensitivity of influenza viruses to Zanamivir and Oseltamivir: study performed on viruses circulating in France prior the introduction of neuraminidase inhibitors in clinical practice / O. Ferraris, N. Kessler, B. Lina // *Antiviral Res.* – 2005. – V. 68. – P. 43-48.
2. Традиційні та перспективні підходи до профілактики грипу / В. М. Михальчук, В. П. Дівоча, А. І. Гоженко, W. Zhukow [та ін.] // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* - 2009. - № 1 (15). – С. 50-56.
3. Бурцева Е. Н., Шевченко Е. С., Ленева И. А. и др. Чувствительность к ремантадину и арбидолу вирусов гриппа, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России в сезоне 2004-2005 г.г. // *Вопр. вирусологии.* – 2007. - Т. 52, № 2. – С. 24-29.
4. Шевченко Е. С., Бурцева Е. Н., Иванова и др. Специфические противогриппозные химиопрепараты, обоснование их применения для профилактики и лечения в России // *Тез. докл. конгр. «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей»* (Москва, 13-14 дек. 2007 г.). – М., 2007. – С. 191.
5. Parrish C. The origins of new pandemic viruses: the acquisition of new host ranges by canine parvovirus and influenza A viruses / C. Parrish, Y. Kawaoka // *Annual Rev Microbiol.* – 2005. - V. 59. – P. 553-586.
6. Савинова О. В., Павлова Н. И., Бореко Е. И. Индивидуальное и совместное применение новых производных бетулина и ремантадина для ингибирования репродукции вируса гриппа // *Современные проблемы инфекционной патологии человека: Сб. науч. тр. Вып. 1.* – Минск: Белпринт, 2008. – С. 137-141.
7. Дівоча В.А. Молекулярно-биологическое обоснование антипротеазной терапии гриппа / В. А. Дівоча, В. Н. Михальчук, А. И. Гоженко // *Журнал АМН України.* – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 19-21.
8. Трипсиноподобная протеиназа и ее ингибиторы в вакцинах и иммунобиологи-

- ческих препаратах крови / В. А. Дивоча, В. Н. Михальчук, А. И. Гоженко, О.В. Лагода // Журнал АМН України. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 609-625.
9. Марієвський В. Загроза нової пандемії грипу: як реагувати? / В. Марієвський / СЕС профілактична медицина. – 2009. – № 5. – С. 10-11.
 10. Поздняков С. Розробка протигрипозних засобів: досвід, здобутки, перспективи / С. Поздняков // СЕС профілактична медицина. – 2009. – № 5. – С. 24-27.
 11. Mitamura K. Diagnosis and Treatment of influenza—clinical investigation on viral shedding in children with influenza / K. Mitamura, N. Sugaya // Uirusu. - 2006. – V. 56, № 1. - P. 109–116.
 12. Задорожная М.Б. Роль альфа-2-антиплазмину на різних етапах фібринолітичного процесу: автореф. дис... канд. биол. наук: 03.00.04. НАН України; Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна – Київ, 2006. – 25 с.
 13. Соколовская Л.И., Сломинский А.Ю., Волков Г.Л. Индукция каталитической активности плазминогена моноклональным антителом IV-I в присутствии двухвалентных катионов металлов и α_2 -антиплазмина // Биохимия. – 2006. – Т. 71, Вып. 6 – С. 778-785.
 14. Онищенко В.В., Зверев В.В., Кетлинский А.В. и др. / Тетравакцина – новый принципиальный подход к предотвращению пандемии гриппа // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 4. – С. 15-16.
 15. The activity of alpha2-macroglobulin and its forms in patients with destructive pulmonary tuberculosis / D. S. Esmedliaeva, O. T. Titarenko, L. A. Skvortsova [et al.] // Probl Tuberk Bolezn Legk. - 2004. - N. 11. - P. 40-43.

Резюме

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ВАЖНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Гоженко А.И., Кобрин Т.М., Дивоча В.А.

Анализ особенностей пандемии гриппа в 2009-2010 годах в Украине по лечению его осложнений включал множество способов и препаратов симптоматической терапии, особенно для компенсации легочной недостаточности. При этиотропном лечении гриппа необходимо вернуться к использованию на ранних этапах заболевания про-

тивогриппозного иммуноглобулина, который раньше производился в Украине. Также следует обратить внимание на перспективный подход к блокированию трипсиноподобных протеиназ, которые участвуют в проникновении вируса гриппа в здоровую клетку, эндогенными ингибиторами. Кроме того, следует найти место лейкотриенам-блокаторам медиаторов воспаления и введению глюкокортикоидов для моделирования иммунного ответа, а также блокированию системы комплемента.

Таким образом, наряду с этиотропным направлением, патогенетическая терапия гриппа и его осложнений есть перспективным, важным и обязательным направлением усовершенствования лечения гриппа и его осложнений.

Ключевые слова: грипп, патогенетическая терапия

Summary

PATHOGENETIC THERAPY — AN IMPORTANT DIRECTION IN THE TREATMENT OF INFLUENZA AND ITS COMPLICATIONS

Gozhenko A.I., Kobrin T.M., Divocha V.A.

Among features of Ukrainian influenza pandemic, 2009-2010 is the use of many methods and symptomatic medicines for its and its complications treatment, especially for the compensation of pulmonary insufficiency. At etiotropic treatment of influenza it is necessary to come back to the use of antiinfluenza immunoglobulin at early stages of the disease. It was made in Ukraine earlier. Besides, it is necessary to pay attention to a perspective approach to blocking of tripsin-like proteinases, participating in penetration of influenza virus into a healthy cage, with endogenous inhibitors. Besides, leukotriene-blockers of inflammatory mediators should find their place as well as introduction of glucocorticoids for modeling of the immune answer, and blocking of compliment system. Thus, along with the etiotropic direction, influenza pathogenetic therapy and its complications is perspective, important and obligatory direction of the improvement of influenza and its complication treatment.

Keywords: influenza pathogenetic therapy

Впервые поступила в редакцию 04.05.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования