Nieżyty błony śluzowej nosa i postępowanie terapeutyczne z uwzględnieniem procesów regeneracyjnych

Alina Morawiec-Sztandera, kierownik Kliniki Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, ul. Pabianicka 62

Wprowadzenie

Omawiając stany patologiczne błony śluzowej nosa, nie można nie wspomnieć o jej budowie, która pozwala funkcjonować pierwszemu odcinkowi dróg oddechowych w postaci filtra. Zapewnia on ogrzanie, nawilżenie, a przede wszystkim oczyszczenie powietrza wnikającego do jam nosa. Każda błona śluzowa składa się z warstwy zewnętrznej, którą stanowi nabłonek, oraz leżącej pod nim blaszki właściwej, zbudowanej z tkanki łącznej (zazwyczaj wiotkiej). Pod blaszką właściwą znajduje się zwykle łącznotkankowa błona podśluzowa, umożliwiająca pewną przesuwalność błony śluzowej względem podłoża. Blaszka właściwa i błona podśluzowa zawierają liczne naczynia krwionośne, włókna nerwowe oraz gruczoły produkujące wydzielinę na powierzchnię błony śluzowej. Błona śluzowa jamy nosa pokryta jest nabłonkiem wielorzędowym migawkowym i zawiera liczne komórki kubkowe. W nabłonku znajdują się w niewielkiej ilości niezróżnicowane komórki, czyli komórki macierzyste, niezbędne w procesie regeneracji, komórki dokrewne i komórki prezentujące antygen. Rzęski komórek nabłonka są zatopione w płynnej, wodnistej warstwie, zawierającej niewielkie ilości białek, będącej wydzieliną gruczołów surowiczych warstwy podśluzowej lub też powstałej w wyniku przesączania bezpośrednio przez błony komórkowe. Wewnętrzna warstwa śluzu pozwala na prawidłową pracę rzęsek. Warstwę zewnętrzną tworzy gęsty, lepki śluz, bogaty w cukrowce, a produkowany przez gruczoły śluzowe i komórki kubkowe. Rzęski przemieszczają powierzchowną warstwę śluzu z wdychanymi zanieczyszczeniami w kierunku gardła na zasadzie pasa transmisyjnego. W gardle śluz jest połykany lub na drodze odruchu – odkrztuszany. Zatem podstawową rolę w mechanizmie obronnym i oczyszczającym nosa odgrywają komórki nabłonka wraz z rzęskami oraz warstwa śluzu na powierzchni. Mechanizm stałego transportu śluzowo-rzęskowego sprawia, że błona śluzowa nosa pokryta jest zawsze świeżą warstwą śluzu, która odnawia się co 10-15 minut i stanowi jednocześnie warstwę chroniącą przed szkodliwymi czynnikami.

Ruch rzęsek komórek rzęskowych jest 2-fazowy i przypomina uderzenie bata. Na sprawność transportu śluzowo-rzęskowego mają wpływ temperatura (optymalna temperatura w jamach nosa to 23°C), wilgotność otoczenia oraz stężenie tlenu. Wysokie stężenie tlenu uszkadza czynność rzęsek i powoduje uszkodzenia morfologiczne – zmiany w mitochondriach i błonach komórkowych komórek rzęsatych. Natomiast czynniki farmakologiczne, takie jak fenylefryna, epinefryna, lidokaina, kokaina, barbiturany, leki przeciwhistaminowe, znacznie osłabiają lub porażają ruchy rzęsek. Niewydolny lub uszkodzony śluzowo-rzęskowy transport zwiększa ryzyko infekcji i zapalenia błony śluzowej nosa, co może prowadzić do przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, nawracających infekcji dolnego odcinka dróg oddechowych i ostatecznie do rozstrzenia oskrzeli.

Wydzielina dróg oddechowych składa się z mieszaniny glikoprotein pochodzących z komórek nabłonka, gruczołów surowiczych i śluzowych oraz plazmy. W skład spoczynkowej sekrecji wchodzą albuminy, immunoglobuliny IgG, IgA, IgM, laktoferyna, lizozym, inhibitory leukoproteaz oraz śluzowe glikoproteiny. Immunoglobulina A występuje na powierzchni błon śluzowych, a przez łączenie się z bakteriami w przestrzeni jamy nosa zapobiega ich przyleganiu (adherencji) do błon śluzowych. Natomiast IgG działa we wnętrzu błony śluzowej, co zapobiega inwazji bakteryjnej przez błonę podstawną. Zawarte w śluzie nosa i zatok przynosowych substancje stanowią miejscową barierę odpornościową – dzięki swoim właściwościom chemicznym i fizycznym niszczą bakterie i wirusy.

Budowa i funkcja błony śluzowej nosa są bardzo istotne nie tylko przy omawianiu procesów patologicznych, lecz także głównie w wyborze środków leczniczych, które powinny przyczyniać się do regeneracji składowych błony śluzowej i przywracania jej prawidłowej czynności.

Nieżyt nosa

Nieżyt nosa to według definicji stan zapalny błony śluzowej wyściełającej jamę nosową. Jest to choroba heterogenna z jednym lub kilkoma objawami w postaci kichania, świądu, wycieku wydzieliny, uczucia zatkania nosa oraz objawami to-

warzyszącymi ze strony oczu, uszu i gardła. Pojawienie się 2 lub więcej wymienionych symptomów, utrzymujących się minimum przez 1 godzinę w ciągu 2 lub więcej dni, zwykle wystarcza do postawienia rozpoznania nieżytu nosa. Inne objawy to upośledzenie lub całkowita utrata węchu, chrapanie, zaburzenia snu, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, kaszel oraz sedacja. Przyczynami mogą być czynniki alergiczne i niealergiczne. Wśród tych ostatnich należy wymienić czynniki zakaźne, hormonalne, zawodowe bądź też inne. Rodzaje nieżytu nosa ze względu na etiologię można podzielić na alergiczny i niealergiczny. Alergiczny nieżyt nosa może być sezonowy, całoroczny, epizodyczny oraz zawodowy. Niealergiczny: infekcyjny (ostry lub przewlekły), z eozynofilią (NARES), całoroczny niealergiczny (naczynioruchowy) oraz inne zespoły chorobowe przebiegające z nieżytem nosa. Wymienić tu należy: zespół dyskinezji rzęsek, pierwotny zanikowy nieżyt nosa, hormonalny nieżyt nosa, powysiłkowy nieżyt nosa, polekowy nieżyt nosa, odruchowy nieżyt nosa (smakowy, chemiczny, pozycyjny, związany z cyklem nosowym, emocjonalny), jak również zawodowy. Wśród zmian strukturalnych i mechanicznych w obrębie jam nosa predysponujących do wystąpienia nieżytu można wspomnieć o skrzywieniu przegrody nosa, przeroście małżowin nosowych, przeroście migdałka gardłowego, zalegających ciałach obcych, nowotworach nosa lub też zarośnięciu nozdrzy tylnych. Zmiany zapalne i immunologiczne, w których przypadku jednym z objawów jest stan zapalny błony śluzowej nosa, to między innymi: ziarniniak Wegenera, sarkoidoza, niszczący ziarniniak pośrodkowy, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena i częste polipy nosa.

Sezonowy alergiczny nieżyt nosa to reakcja przy udziale IgE na sezonowe alergeny wziewne. Do typowych alergenów należą pyłki roślin wiatropylnych traw, chwastów, krzewów, drzew, których zawartość i rodzaj zależy od obszaru geograficznego, klimatu, typu roślinności, pory roku. Ponadto alergenami są pleśnie w postaci zarodników grzybów pleśniowych, rzadziej fragmentów grzybni – *Aspergillus, Cladosporium, Fusarium, Phoma, Cephalosporium* i inne – obecne w powietrzu przestrzeni zarówno otwartych, jak i zamkniętych.

Całoroczny alergiczny nieżyt nosa to reakcja przy udziale IgE na alergeny wziewne występujące w środowisku przez cały rok. Tutaj typowymi alergenami są roztocza kurzu domowego, karaczany, pleśnie, alergeny zwierzęce, zawodowe bądź pyłkowe całoroczne.

W alergicznym nieżycie nosa we wczesnym okresie dominują kichanie, świąd i wyciek, w późniejszym zaś (po 4-8 godzinach) przeważa zatkanie nosa. Zasadniczą rolę w reakcji alergicznej odgrywają limfocyty Th2, które biorą udział w uwalnianiu interleukin: IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, pobudzają wytwarzanie immunoglobuliny E, działają chemotaktycznie na eozynofile oraz powodują rekrutację mastocytów. Cytokiny z kolei wpływają na podwzgórze, co skutkuje uczuciem zmęczenia, złym samopoczuciem, drażliwością i zaburzeniami czynności poznawczych. Szacunkowa częstość występowania alergicznego nieżytu nosa wynosi w populacji polskiej około 25 proc. Około 1/3 przypadków nieżytu o tej etiologii występuje łącznie z astmą oskrzelową.

Ostry infekcyjny nieżyt nosa trwa nie dłużej niż 7-10 dni, a czynnikami zakaźnymi są wirusy, najczęściej rynowirusy, oddechowy wirus syncytialny RSV, wirusy paragrypy, grypy, adenowirusy, wirusy Coxsackie oraz bakterie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* oraz *Staphylococcus aureus*.

Infekcyjny nieżyt nosa przewlekły utrzymuje się przeciętnie 8-12 tygodni, często z zapaleniem zatok przynosowych, u osób zakażonych wirusem HIV lub chorych na AIDS, zakażonych prątkami, grzybami lub drobnoustrojami oportunistycznymi, często na podłożu alergii.

Niealergiczny nieżyt nosa bez eozynofilii – naczynioruchowy to efekt działania czynników środowiskowych w postaci zimnego powietrza, dużej wilgotności, intensywnych zapachów, wziewnych substancji drażniących. Dominującymi objawami są zatkanie nosa i wyciek wydzieliny. Wyróżnia się dwie grupy chorych, z tzw. cieknącym nosem (obfita wodnista wydzielina) i suchym nosem (zatkanie nosa).

Niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią (NARES) charakteryzuje się całorocznym przebiegiem, brakiem cech nieżytu alergicznego (ujemne testy skórne, brak swoistych przeciwciał IgE w surowicy), ale obecnością eozynofilii w wydzielinie z nosa. Główne objawy to kichanie, świąd i utrata powonienia. Etiologia tego nieżytu jest niejasna, często uważa się go za wczesne stadium nadwrażliwości na aspirynę.

Zawodowy nieżyt nosa jest skutkiem oddziaływania czynników alergicznych i niealergicznych w miejscu pracy: antygenów zwierząt laboratoryjnych, ziaren zbóż, pyłu drzewnego, lateksu, związków chemicznych. Często współistnieje z astmą zawodową. Ten typ zapalenia błony śluzowej nosa może mieć charakter ostry, gdy objawy pojawiają się w pracy, a ekspozycja jest przerywana lub ma charakter przewlekły. Rozpoznanie potwierdza dodatnia próba prowokacyjna w postaci wzrostu

oporności przepływu powietrza przez nos metodą rynomanometrii przedniej po zastosowaniu szkodliwego bodźca.

Hormonalny nieżyt nosa pojawiać się może od 2. miesiąca ciąży z ustępowaniem zaraz po porodzie, w okresie pokwitania, przy stosowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych, w niedoczynności tarczycy. Dominujące objawy to zatkanie nosa i obecność wydzieliny w jamach nosa.

Należy również wymienić **polekowy nieżyt nosa**, pojawiający po zażyciu pewnych leków. Najczęściej jest on wynikiem nadużywania donosowych środków obkurczających błonę śluzową. Inne medykamenty będące przyczyną objawów nieżytu nosa to: inhibitory konwertazy angiotensyny ACE, rezerpina, metyldopa, β-blokery, chlorpromazyna, aspiryna, niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kokaina wciągana przez nos.

Zakażenia wirusowe

Stany zapalne górnego odcinka dróg oddechowych są jednak w większości przypadków efektem zakażenia wirusowego. Ocenia się, że w 60-90 proc. przypadków, głównie u dzieci zgłaszających się do lekarza, bezpośrednią przyczyną zachorowania było wirusowe zakażenie dróg oddechowych.

Przy śledzeniu rozwoju infekcji wirusowej należy pamiętać, że wirusy nie mogą namnażać się poza komórkami. W pierwszej kolejności ma miejsce absorpcja, kiedy wirus przylega do powierzchni komórki w następstwie połączenia ze specyficznym receptorem za pośrednictwem białka wiążącego receptor. Dalej następuje proces penetracji, czyli wirus wnika do komórki, co może się odbywać w różny sposób. Penetracja może zachodzić na drodze fuzji, wówczas wirus swoją błoną lipidową zlewa się z błoną komórkową. Może mieć też miejsce wiropeksja, kiedy istnieje podobieństwo białek komórki i wypustek wirusa, wówczas możliwe jest wchłonięcie wirusa do cytoplazmy. Wirus bezotoczkowy może również wniknąć do komórki bezpośrednio na drodze endocytozy. Kolejnym etapem jest odpłaszczenie wirusa, czyli uwolnienie materiału genetycznego. Zanim genom zostanie zreplikowany, dochodzi do produkcji białek wczesnych, potrzebnych do replikacji i zmiany metabolizmu komórki. Replikacja genomu zachodzi w różny sposób, co jest uzależnione od rodzaju materiału genetycznego. Może mieć miejsce integracja genomu wirusa z genomem gospodarza.

Na pierwszym etapie infekcji wirusowej po wniknięciu wirusa do organizmu dochodzi do jego namnażania się, głównie w komórkach limfoepitelialnych grudek chłonnych. Ma miejsce tzw. faza naczyniowa, w której ulegają martwicy komórki nabłonka dróg oddechowych i porażone zostają rzęski układu śluzowo-rzęskowego. Następstwem infekcji jest uruchomienie pierwotnych i wtórnych mediatorów zapalenia. Uwalniane są czynnik martwicy guza α (TNF-α – ang. *tumor necrosis factor*), interleukiny 1, 6, 8, bradykinina, histamina, prostaglandyny, leukotrieny oraz tlenek azotu. Nagromadzenie tych związków w ognisku zapalnym prowadzi do rozszerzenia naczyń, obrzęku, bólu i podwyższenia temperatury ciała. Wzrost przepuszczalności naczyń przyczynia się do powstania wodnistego wycieku z nosa. W podwyższeniu ciepłoty ciała bierze udział interleukina 6 (IL-6), która pobudza podwzgórze. Wskutek uszkodzenia komórek przez wirusy następuje aktywacja fosfolipazy A i uwolnienie kwasu arachidonowego z błon komórkowych. Kwas arachidonowy pod wpływem cyklooksygenazy 2 (COX-2) przekształca się w prostacykliny i prostaglandyny, które odpowiadają za rozszerzenie naczyń i wzrost ich przepuszczalności. Podobny efekt wywołują fosfatydylocholina (PAF) oraz mediatory zapalenia, histamina i bradykinina. Bradykinina obniża ponadto próg pobudliwości nocyceptorów, czyli zwiększa wrażliwość na ból oraz przyciąga granulocyty do ogniska zapalnego. Rozszerzenie naczyń oraz odczucie bólu jest też uwarunkowane syntezą tlenku azotu. Drugą fazą zakażenia wirusowego jest tzw. faza komórkowa, charakteryzująca się wytworzeniem gęstej wydzieliny i powstawaniem nacieku komórkowego. Płynny śluz dróg oddechowych zagęszcza się wskutek powstawania kompleksów mukopolisacharydowo-białkowych i polimeryzacji mukopolisacharydów w następstwie tworzenia mostków dwusiarczkowych. Lepki śluz skleja rzęski aparatu śluzowo-rzęskowego, utrudnia znacznie oczyszczanie dróg oddechowych i skutkuje zaleganiem wydzieliny. Ta ostatnia może łatwo ulec nadkażeniu bakteryjnemu, czyli pojawia się kolejna faza infekcji – bakteryjne zakażenie górnego odcinka dróg oddechowych.

Wirusowe infekcje przez uszkodzenie komórek rzęsatych i zwiększenie płynnej warstwy okołorzęskowej zmniejszają zdolność oczyszczania, co jeszcze dodatkowo predysponuje do zakażenia bakteryjnego. W infekcjach bakteryjnych toksyny również uszkadzają rzęski oraz prowadzą do wzrostu produkcji śluzu ze zmianą jego lepkoelastycznych właściwości. Dochodzi także do hiperplazji komórek walcowatych oraz gruczołów podśluzowych.

Proces zapalny wywołany zakażeniem jest niezwykle złożony i przebiega z udziałem wielu komórek układu immunologicznego. Dlatego decydujące znaczenie dla przebiegu zakażenia ma stopień sprawności układu odpornościowego. Układ ten ma zdolność do rozpoznawania wywołanych zakażeniem zmian w zakresie własnych tkanek oraz do odpowiedzi eliminacyjno-destrukcyjnej powodującej zniszczenie drobnoustroju. Wobec powyższego coraz częściej zapalenie określane jest jako lokalny wyraz doraźnego lub postępującego niedoboru odpornościowego.

Organizm broni się przed infekcją wirusową na kilku etapach inwazji patogenu. W każdym z nich ma miejsce hamowanie którejś ze stacji proliferacji wirusa. Na pierwszym etapie następuje odpowiedź wrodzonego układu odpornościowego w postaci reakcji nieswoistej, zależnej głównie od limfocytów Th1. Dochodzi do fagocytozy, aktywacji komórek NK (ang. *natural killer cells*), wzmożonej aktywności limfocytów cytotoksycznych, produkcji interferonu (szczególnie IFN-gamma), syntezy cytokin oraz chemokin i wzrostu temperatury ciała (gorączka ma działanie wirusostatyczne). Najważniejszymi z nich są interferony (IFN) typu I, które na wielu etapach regulują rozwój odpowiedzi immunologicznej w reakcji na infekcję wirusową.

Drugim etapem jest reakcja komórek immunokompetentnych. Mają miejsce dalsza aktywacja makrofagów, wzmożona aktywność fagocytarna, uwalnianie limfokin i wzmożona cytotoksyczność, związana z reakcją przeciwciał. Dochodzi do wydzielania wielu cytokin prozapalnych, w tym czynnika martwicy nowotworu (TNF), interleukin 6 i 12 (IL-6, IL-12) i wielu chemokin oraz do syntezy w inflamasomach IL-1β, IL-18 i IL-33. Te czynniki humoralne aktywują zarówno komórki biorące udział w mechanizmach odporności wrodzonej, jak i komórki istotne w procesach odpowiedzi nabytej. Indukują one rozwój zapalenia i w różnorodny sposób regulują przebieg odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko wirusom. W mechanizmach odporności przeciwwirusowej istotną rolę odgrywają ponadto plazmacytoidalne komórki dendrytyczne, stanowiące na pierwszym etapie zakażenia główne źródło IFN typu I, limfocyty T CD8+, limfocyty Th i limfocyty B. Coraz więcej danych wskazuje, że w mechanizmach obronnych skierowanych przeciwko wirusom biorą także udział komórki tuczne (mastocyty).

Kolejnym, trzecim poziomem reakcji na infekcję wirusową jest nasilona odpowiedź humoralna, zależna od limfocytów Th2, charakteryzująca się głównie produkcją i uwalnianiem przeciwciał. Natomiast układ dopełniacza przyczynia się do rozpadu komórek, indukuje wydzielanie mediatorów zapalnych i opsonizację antygenów.

Leczenie nieżytów nosa

Ważnym elementem leczenia nieżytu nosa bez względu na etiologię jest zmniejszenie obrzęku błony śluzowej oraz usunięcie wydzieliny. W tym celu stosuje się donosowo i ogólnie leki obkurczające błonę śluzową. Leki podawane donosowo mogą mieć postać kropli, aerozolu lub żelu. Istotne jest objęcie ich działaniem jak największej powierzchni błony śluzowej oraz zakresu kompleksu ujściowo-przewodowego, który znajduje się pod małżowiną nosową środkową. Przewagę pod tym względem mają aerozole. W usuwaniu gęstej, lepkiej śluzowej wydzieliny mogą być przydatne leki mukolityczne o działaniu miejscowym, także w postaci aerozolu.

Można stosować też leki doustne zmniejszające obrzęk błony śluzowej, np. preparaty z pseudoefedryną, mukolityczne oraz normalizujące ilość i jakość wydzielanego śluzu. Mają one jednak pewne ograniczenia. I tak leki z pochodnymi efedryny powinny być stosowane możliwie krótko, do 4 dni, w okresie trwania ostrego stanu zapalnego. Leki podawane ogólnie oprócz działania obkurczającego na błonę śluzową nosa wywołują również objawy sedatywne, które są przeciwwskazane u osób prowadzących pojazdy mechaniczne. Leki mukolityczne stosowane ogólnie mogą rozrzedzać śluz w drzewie oskrzelowym, co – zwłaszcza u dzieci z przewlekłymi astmatycznymi nieżytami oskrzeli – może być niekorzystne.

Długotrwałe stosowanie kropli obkurczających naczynia błony śluzowej nosa wywołuje zjawisko ponownego jej obrzęku (ang. *rebound*). Tłumaczy się je zmniejszeniem liczby receptorów alfa-adrenergicznych, długo pobudzanych lekami z grupy sympatykomimetyków, takich jak efedryna, pseudoefedryna, kokaina, oraz adrenomimetyków, czyli epinefryną, norepinefryną, nafazoliną, fenylefryną, ksylometazoliną i oskymetazoliną. Sympatykomimetyki działają na część presynaptyczną neuronu adrenergicznego i wywierają działanie na receptory adrenergiczne za pośrednictwem naturalnego mediatora układu sympatycznego – norepinefryny. Leki alfa-adrenomimetyczne działają bezpośrednio na same receptory. Redukcja efektu obkurczającego leku jest obserwowana już około 7. dnia stosowania. Wynika to przypuszczalnie także z obniżenia wrażliwości receptorów na endogenną noradrenalinę oraz na leki obkurczające naczynia. Przewlekłe stosowanie kropli donosowych o działaniu obkurczającym naczynia krwionośne błony śluzowej nosa, niekiedy przez lata, powoduje trwałe uszkodzenie nabłonka rzęskowego oraz utrwalone stany obrzękowo-przerostowe, określane jako przewlekły polekowy nieżyt nosa. Wyjątek stanowią alergiczne nieżyty nosa, kiedy aplikowane w postaci kropli kortykoidy można stosować długo. Niemniej jednak mogą pojawić się objawy uboczne w postaci pieczenia lub uczucia kłucia w nosie, krwawień z nosa, perforacji przegrody nosa w wyniku urazu przy aplikacji, rzadziej grzybicy nosa. Leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa są często podawane łącznie z innymi środkami (np. przeciwhistaminowymi, przeciwbólowymi). Miejscowe działania niepożądane leków obkurczających błonę śluzową nosa mogą przebiegać pod postacią podrażnienia, wysuszenia, odczynu alergicznego i wtórnego obrzęku błony śluzowej nosa. Objawy uboczne ogólne zależą od dawki, wieku oraz współistnienia chorób serca i układu krążenia. Działania te sprowadzają się do zaburzeń czynności serca, wzrostu ciśnienia krwi, czasem zabu-

rzeń ze strony centralnego układu nerwowego (pobudzenie, bezsenność). Przeciwwskazaniami do stosowania leków obkurczających błonę śluzową nosa mogą być: cukrzyca, nadczynność tarczycy, przerost gruczołu krokowego i jaskra.
Preparaty przeciwhistaminowe, szczególnie te o przedłużonym działaniu, wywołują senność, osłabienie reakcji psychoruchowej i wchodzą w trudną do przewidzenia interakcję z alkoholem, lekami nasennymi, środkami narkotycznymi lub przeciwdepresyjnymi.
Leczenie objawowe przez znoszenie symptomów zapalenia przynosi subiektywną poprawę, ale niekiedy działa wręcz niekorzystnie. W efekcie obniżenia temperatury ciała wpływamy na rozwój wirusów przez zmniejszenie skuteczności obrony przeciwwirusowej organizmu. We wszelkich infekcjach, w tym wirusowych, ważny jest system odpornościowy organizmu, który pozwala zwalczać mikroorganizmy w czasie ostrego stanu zapalnego i jednocześnie zapobiegać nawrotom lub rozwinięciu się stanu przewlekłego choroby. Stąd tak duże zainteresowanie stosowaniem leków immunostymulujących w chorobach infekcyjnych.
Bardzo ważne w terapii nieżytów o etiologii głównie infekcyjnej jest wzmocnienie odporności miejscowej. Długotrwała antybiotykoterapia ogólna, chętnie stosowana, jakkolwiek nie zawsze słusznie, w infekcjach, szczególnie wirusowych, wywiera dodatkowo niekorzystny wpływ na układ odpornościowy. Niepożądane działania antybiotyków ogólnych dotyczą dojrzewania limfocytów T oraz upośledzenia ich funkcji immunoregulacyjnych.
W poprawie mechanizmów odpornościowych znalazły zastosowanie leki z grupy bioregulacyjnych, takie jak Engystol, Gripp-Heel, Traumeel S lub Euphorbium comp.

Engystol (*Vincetoxicum, Sulfur* – ciemiężyk białokwiatowy, siarka) wpływa na wzrost aktywności fagocytarnej granulocytów, stymuluje produkcję interferonu gamma, pobudza czynność układu sympatycznego oraz enzymów komórkowych, co zwiększa detoksykację.

Gripp-Heel (tojad mocny, przestęp dwupienny, sadziec przeszytolistny) wpływa korzystnie na wzrost liczby granulocytów we krwi obwodowej, wzrost aktywności fagocytarnej granulocytów (największa aktywność w 4. i 5. dniu terapii przy powrocie do normy około 11. dnia) oraz wzrost odpowiedzi przeciwciał wobec hemaglutyniny i neuraminidazy wirusów grypy.

Traumeel S (arnika górska, nagietek lekarski, oczar wirginijski, krwawnik pospolity, pokrzyk wilcza jagoda, tojad mocny, rumianek pospolity, żywokost lekarski, stokrotka pospolita, jeżówka wąskolistna i purpurowa, dziurawiec pospolity) to jedyny preparat, który reguluje proces zapalenia przez stymulowanie czynników hamujących procesy zapalenia. Pobudza czynniki, które hamują limfocyty Th1 i Th2, zwiększa zdolność migracji granulocytów, zmniejsza uwalnianie rodników nadtlenkowych (stabilizacja błon lizosomalnych), stabilizuje błonę lizosomów granulocytów zasadochłonnych i zmniejsza wydzielanie eozynofilowych białek kationowych ECP.

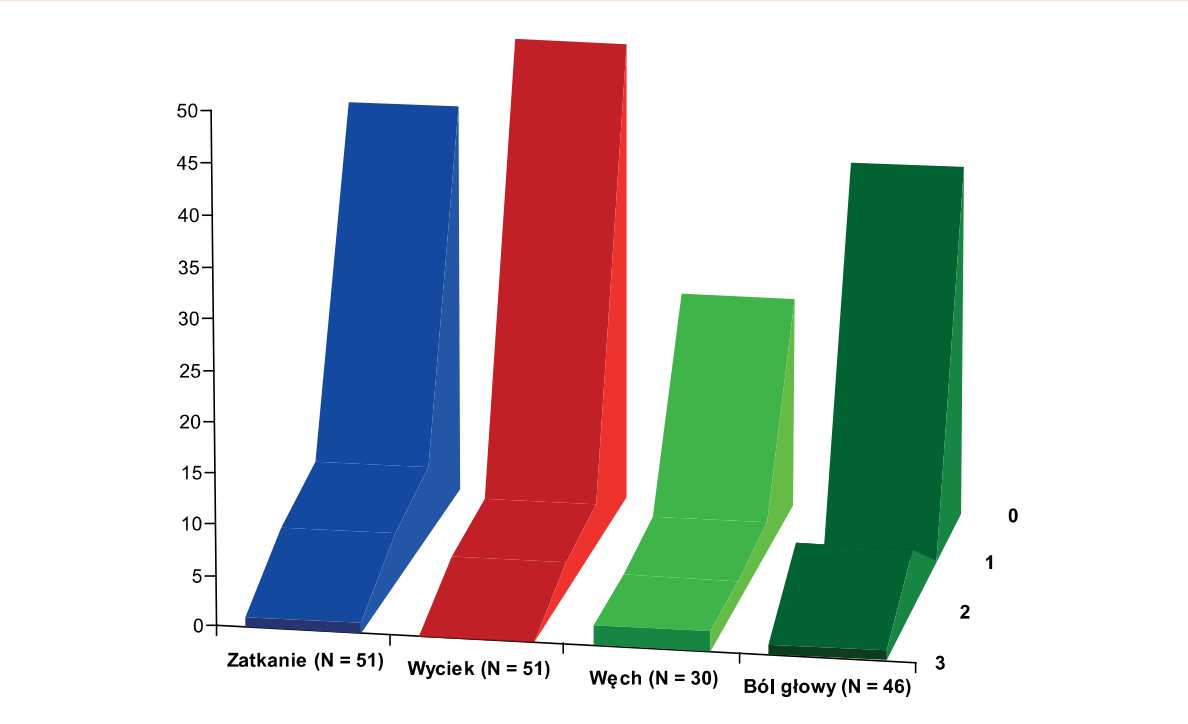
Euphorbium comp. (*Euphorbium, Pulsatilla, Luffa operculata, Mercurius biiodatus, Hepar sulfuris, Argentum nitricum*) ma pozytywny wpływ na zniesienie objawów chorobowych, takich jak zatkanie nosa, wyciek, zaburzenia węchu, bóle głowy, czyli poprawia wentylację nosa, zmniejsza obrzęk i ilość wydzieliny, ponadto wpływa na syntezę mediatorów komórkowych – cytokin TNF-α z T-limfocytów, IL-10 i INF-γ z monocytów – przez modulację procesów odpornościowych.
W przeprowadzonej przez autorkę wraz z zespołem pracy badawczej metodą podwójnie ślepej próby dokonano oceny efektywności Euphorbium compositum S w terapii nieżytów nosa o różnej etiologii. Skuteczność terapeutyczną analizowano na podstawie:

a) subiektywnej samooceny chorego w skali od 0 do 3 następujących objawów: zatkanie nosa, wyciek z nosa, węch, ból głowy,
b) oceny laryngologicznej: wyglądu błony śluzowej nosa, zmniejszenia lub ustępowania obrzęku, zmniejszenia ilości patologicznej wydzieliny, ustępowania zaczerwienienia błony śluzowej,
c) sprawności działania aparatu śluzowo-rzęskowego, ocenianej na podstawie czasu oczyszczania śluzowo-rzęskowego nosa (ang. *nasal mucocilliary clearance time* – NMCC),
d) wyglądu aparatu rzęskowego w preparatach histologicznych próbek błony śluzowej pobranych z tkanki polipowatej nosa,
e) cytologii wysięku zapalnego lub alergicznego z uwzględnieniem obecności i rodzaju komórek nabłonkowych i składników wydzieliny.

Pomiar czasu transportu śluzowo-rzęskowego błony śluzowej nosa, który pozwalał na ocenę sprawności funkcjonowania nabłonka migawkowego, przeprowadzano za pomocą testu sacharynowego, w którym jako substancję słodzącą zastosowano Diaspam. Sacharyna, od której przyjęto nazwę testu, została wycofana z powszechnego użytku z uwagi na prawdopodobieństwo działania rakotwórczego.
Ocenę subiektywną skuteczności Euphorbium comp. przedstawiono na rycinie 1, gdzie wyraźnie widać ustępowanie lub osłabienie objawów po leczeniu.

Ryc. 1

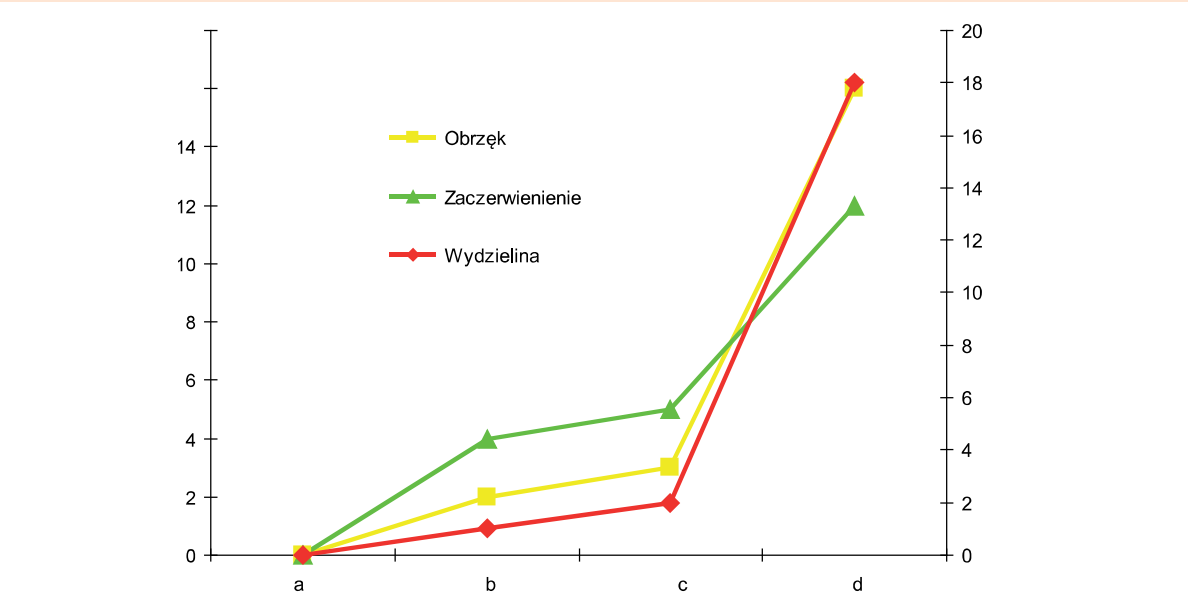
Ocena subiektywna po zastosowaniu kropli donosowych Euphorbium comp.:
0 – brak objawu, 1 – poprawa bardzo dobra lub dobra, 2 – bez zmian, 3 – objaw nasilony



Na rycinie 2 przedstawiono ocenę laryngologiczną zastosowanego leczenia Euphorbium comp. z uzyskaną szczególnie wyraźną poprawą w zakresie zmniejszenia obrzęku i ilości wydzieliny.

Ryc. 2

Ocena laryngologiczna zmian po leczeniu Euphorbium comp.:
a – pogorszenie, b – bez zmian, c – poprawa, d – wyraźna poprawa



Ocenę czasu transportu śluzowo-rzęskowego po leczeniu Euphorbium comp. przedstawiono w tabeli 1, z której wynika, że u zdecydowanej większości badanych doszło do skrócenia czasu oczyszczania jam nosa.

Tab. 1

Ocena czasu transportu śluzowo-rzęskowego po leczeniu Euphorbium comp.

Czas	Liczba	Procent
Skrócenie	42	82,6
Bez zmian	7	13,7
Wydłużenie	2	3,7
Razem	51	100

W tabeli 2 przedstawiono zmiany czasu transportu śluzowo-rzęskowego w zależności od rodzaju nieżytu nosa. Uwidacznia ona zdecydowaną poprawę funkcji aparatu rzęskowego po leczeniu Euphorbium comp. bez względu na etiologię choroby.

Tab. 2

Ocena czasu transportu śluzowo-rzęskowego w zależności od etiologii nieżytu nosa po aplikacji Euphorbium comp.

Rodzaj nieżytu	Skrócenie	Bez zmian	Wydłużenie
Alergiczny N = 14	12 85,7%	1	1
Infekcyjny N = 21	18 85,7%	2	1
Idiopatyczny N = 16	12 75%	2	2

Wykonane preparaty histologiczne z tkanki polipowatej nosa ocenione przed leczeniem wykazywały liczne ogniska metaplazji w kierunku nabłonka wielowarstwowego płaskiego, obszary komórek rzęsatych o nieprawidłowym wyglądzie lub braku rzęsek oraz małą ilość komórek kubkowych. Po zastosowaniu przez okres około 6 tygodni kropli donosowych Euphorbium comp. obszary z nabłonkiem migawkowym zajmowały znacznie większe obszary niż przed leczeniem i uzyskiwały przewagę nad ogniskami z nabłonkiem wielorzędowym płaskim. U 9 chorych z drobnymi zmianami polipowatymi w jamach nosa badanie kontrolne po terapii Euphorbium comp. ujawniło brak obecności polipów, u większości pacjentów zaś polipy były znacznie mniejsze, co ułatwiało istotnie zabieg operacyjny oraz zmniejszało możliwość urazu błony śluzowej w trakcie operacji.

Ryciny 3 i 4 przedstawiają histopatologiczny obraz nabłonka zmian polipowatych przed leczeniem Euphorbium comp. (a) i po nim (b) – wyraźnie widać zmniejszenie ilości komórek płaskich nabłonka na korzyść komórek walcowatych rzęsatych i wzrost komórek kubkowych.

W ocenie cytogramów złuszczeniowych przed leczeniem obserwowano prawie we wszystkich cytogramach pojedyncze komórki walcowate urzęsione lub nieliczne ich młode postacie, dość liczne dojrzałe komórki nabłonka płaskiego i nieliczne skupiska po kilka młodych komórek nabłonkowych płaskich. Spośród komórek napływowych przed leczeniem albo był obecny obfity naciek z granulocytów obojętnochłonnych i mniej licznych monocytów, albo obserwowano – poza bardzo licznymi granulocytami obojętnochłonnymi – liczne erytrocyty i pojedyncze makrofagi. Po leczeniu donosowymi kroplami Euphorbium comp. u ponad połowy chorych (62 proc.) odnotowano wzrost komórek nabłonka walcowatego w stosunku do liczby komórek nabłonka płaskiego w nieżytach infekcyjnych i alergicznych. W nieżytach infekcyjnych zaobserwowano zmniejszenie granulocytów wielojądrowych obojętnochłonnych po leczeniu (u 72 proc.). W nieżytach alergicznych odnotowano zmniejszenie eozynofili i limfocytów po leczeniu (59 proc.).

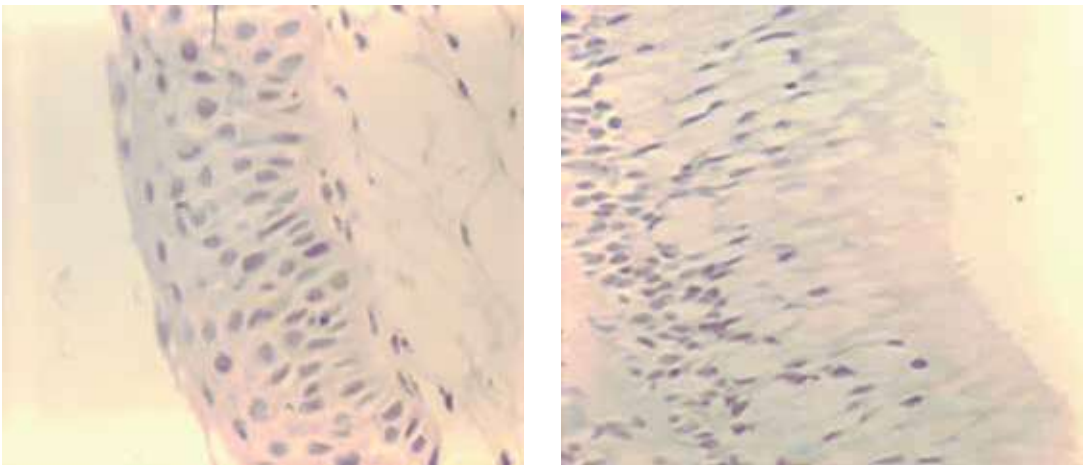
W ocenie tolerancji na lek 151 pacjentów (na 169) bardzo dobrze tolerowało lek, 10 – dobrze, 4 – zadowalająco, 8 zaś zgłaszało słabą tolerancję leku. Spośród 169 badanych tylko 4 podało objawy niepożądane w postaci suchości i pieczenia po zastosowaniu donosowym.

Inni autorzy wykazali poprawę przepływu powietrza przez jamy nosa po zastosowaniu Euphorbium compositum po 3-tygodniowej kuracji nieżytów nosa o różnej etiologii. U 64% leczonych terapia spowodowała zwiększenie przepływu powietrza przez jamy nosa, przy czym u prawie połowy pacjentów przepływ zwiększył się o 40 proc. W grupie odniesienia odnotowano poprawę tylko u 20 proc. badanych. Pomiary rynomanometryczne potwierdziły dużą skuteczność Euphorbium w redukcji oporów nosa w nieżycie naczynioruchowym oraz polekowym, a więc w szczególnie trudno poddających się leczeniu stanach obrzękowych błony śluzowej nosa.

Na regenerację nabłonka po leczeniu Euphorbium compositum złożyło się przypuszczalnie wiele czynników. Z jednej strony upłynnienie wydzieliny i lepsze nawilżenie błony śluzowej, co spowodował nośnik leku, ale i substancje czynne, takie jak *Pulsatilla* i *Luffa*. Z drugiej strony do od-

Ryc. 3

Preparaty histopatologiczne nabłonka błony śluzowej nosa barwione hematoksyliną i eozyną: a – przed leczeniem, b – po leczeniu Euphorbium comp.



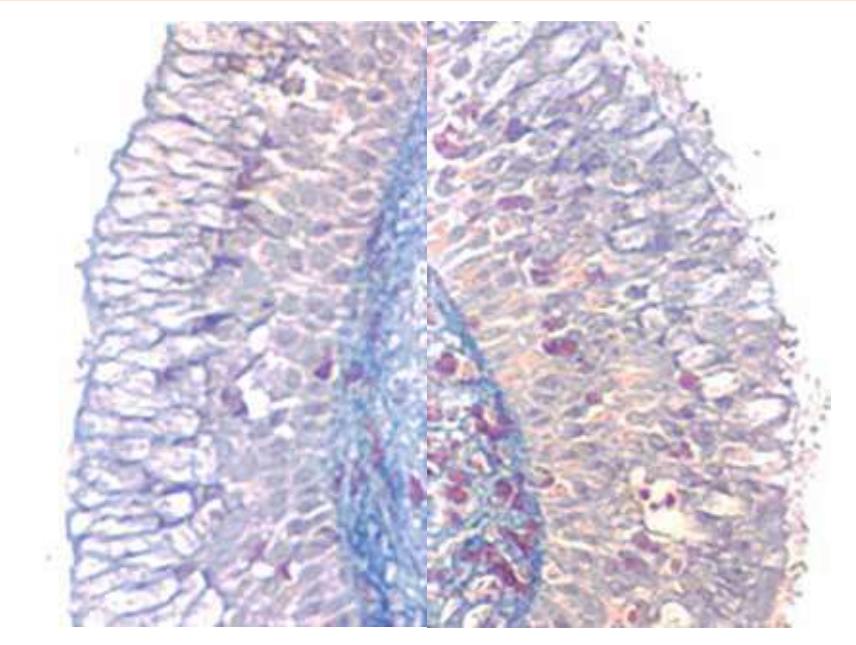
a b

nowy nabłonka doszło również w wyniku działania przeciwwirusowego i przeciwbakteryjnego leku. W badaniach *in vitro* na podstawie testu redukcyjnego powstawania zależnych od wirusa płytek litycznych potwierdzono działanie antywirusowe Euphorbium compositum w odniesieniu do wirusa RSV (ang. *respiratory syncytial virus*) i HSV1 (ang. *herpes simplex type 1*).

Na podstawie przedstawionych wyników badań można stwierdzić, że Euphorbium S jest lekiem o wysokiej skuteczności w terapii nieżytów błony śluzowej nosa o różnej etiologii, poprawia transport i oczyszczanie śluzowo-rzęskowe błony śluzowej nosa oraz regeneruje nabłonek migawkowy. Jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Wart podkreślenia jest fakt skuteczności terapeutycznej Euphorbium S w nieżytach nosa zarówno zapalnych, jak i niezapalnych, co jest tym bardziej istotne w sytuacjach, kiedy nie można jednoznacznie ustalić czynnika przyczynowego, choćby w przypadkach nadkażenia bakteryjnego nieżytu alergicznego lub alergii na wirusy albo bakterie.

Ryc. 4

Preparaty histopatologiczne nabłonka błony śluzowej nosa barwione metodą Mallory'ego: a – przed leczeniem, b – po leczeniu Euphorbium comp.



Piśmiennictwo

1. Albrecht P., Zasady leczenia przeciwgorączkowego, przeciwbólowego dzieci, Pediatria po Dyplomie, wydanie specjalne, 2000; 14-19.
2. Asai K., Haruna S., Otori N., Yanagi K. et al., Saccharin test of maxillary sinus mucociliary function after endoscopic sinus surgery, The Laryngoscope 2000; 110: 117-122.
3. Bauernfeind F., Ablasser A., Bartok E., Kim S., Schmid-Burgk J., Cavlar T., Hornung V., Inflammasomes: current understanding and open questions, Cell Mol Life Sci 2010; 68: 765-783.
4. Berger W.E., Meltzer E.O., Intranasal spray medications for maintenace therapy of allergic rhinitis, Am J Rhinol Allergy 2015; 29: 273-82.
5. Boulay M.E., Morin A., Laprise C., Boulet L.P., Asthma and rhinitis: what is the relationship?, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012; 12: 449-54.
6. Brydak L.B., Ocena odpowiedzi humoralnej i stanu klinicznego pacjentów z grupy ryzyka po podaniu preparatu homeopatycznego Gripp-Heel w sezonie epidemicznym grypy 1993/94, Med Biol 2000; 1: 2-6.
7. Connert W.D., Maiwald J., The therapy of rhinopathy as associated with a previous abuse of nasal spray and with vasomotor influences, German Med J Therapy 1987; 13: 56-64.
8. Fornal R., Kurzawa R., Błażowski Ł., Sak I., Nieżyt nosa – najważniejsze fenotypy i endotypy oraz zasady leczenia, Alergia Astma Immunologia 2015; 20, 4: 242-252.
9. Jankowski A., Mleczko J., Stosowanie immunostymulacji w nawracających zakażeniach dróg oddechowych u dzieci, Nowa Medycyna 2009; 2: 79-83.
10. Jankowski A., Kozłowski Z., Radwan B., Białek J., Ciebiada J., Euphorbium compositum w leczeniu przewlekłych nieżytów nosa i zatok przynosowych, Med Biol 1998, 3: 50-53.
11. Jawad S.S., Eccles R., Effect of pseudoephedrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold, Rhinology 1998; 36: 73-76.
12. Kalesnikoff J., Galli S.J., New developments in mast cell biology, Nat Immunol 2008; 9: 1215-1223.
13. Khan R., Dolata J., Lindberg S., Effects of inflammatory mediators on ciliary function in vitro, Rhinology 1995; 33: 22-25.
14. Matusewicz R., Traumeel S w leczeniu dychawicy oskrzelowej sterydozależnej, Med Biol 1996; 3: 62.
15. Matysiak M., Radzikowski A., Standardy postępowania przeciwgorączkowego i przeciwbólowego, Standardy Medyczne 2000; 2: 18-35.
16. Metelmann H., Glatthaar-Saalmüller B., Działanie przeciwwirusowe Euphorbium compositum, Biologische Medizin 1999; 3: 142-146.
17. Morawiec-Bajda A., Jankowski A., Ocena skuteczności Euphorbium compositum S u pacjentów z nieżytami nosa, Med Biol 2003; 3-4: 67-72.
18. Morawiec-Sztandera A., Zapalenia dróg oddechowych u dzieci – leczenie immunostymulujące, Pediatria Polska 2012; 87: 579-584.
19. Nozad C.H., Michael L.M., Betty Lew D., Michael C.F., Non-allergic rhinitis: a case report and review, Clin Mol Allergy 2010; 8: 1.
20. Schlegel H.G., Mikrobiologia ogólna, Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2003; 173-174.
21. Schmolz M., Metelmann H., Modulation of cytokine synthesis in human leukocytes by individual components of combination homeopathic nasal spray, Biomed Therapy 1999; 2: 61-75.
22. Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., Clinical practice guideline: Allergic rhinitis, Otolaryngol Head Neck Surg 2015; 152: S1-43.
23. Takeuchi O., Akira S., Innate immunity to virus infection, Immunol Rev 2009; 227: 75-86.
24. Thompson M.R., Kaminski J.J., Kurt-Jones E.A., Fitzgerald K.A., Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection, Viruses 2011; 3: 920-940.
25. Torbicka E., Aktualne tendencje światowe w zakresie leczenia wirusowych zakażeń dróg oddechowych (WZDO) u dzieci, Med Biol 1997; 1: 30.
26. Usui S., Shimizu T., Kishioka Ch., Fujita K., Sakakura Y., Secretory cell differentiation and mucus secretion cultures of human nasal epithelial cells: use of a monoclonal antibody to study human nasal mucin, Ann Otol Rhinol Laryngol 2000; 109: 271-277.
27. Wagner H., Jurcic K., Doenicke A. et al., Die beeinflussung der Phagozytosefahigkeit von Granulozyten durch homoopathische Arzeneipraparate, Drug Research 1986; 36: 1421.
28. Willems T., Jorissen M., Correlations between ciliary structure and ciliary function, Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belg 2000; 54: 299-308.
29. Zdziarska B., Zespoły limfoproliferacyjne u chorych z przewlekłym zakażeniem wirusowym, Acta Haematologica Polonica 2009; 40, nr 2, str. 451-453.