

# Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких

**Н.П. Княжеская, И.А. Баранова, М.П. Фабрика, А.С. Белевский**

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются социальной проблемой – ежегодно они приводят к временной утрате трудоспособности миллионов людей, что приносит экономический ущерб многим странам мира. По данным Минздравсоцразвития России, ОРВИ занимают 1-е место в структуре инфекционной патологии, на их долю приходится 80–90% всех ее случаев [1]. Грипп и другие ОРВИ также занимают значительное место в структуре заболеваемости населения России [1, 2]. Они вызываются большим числом возбудителей, среди которых различают основные группы вирусов (вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, риновирусы, реовирусы и др.), а также более 300 их подтипов. Все эти возбудители объединяет очень высокая контагиозность, так как основной путь передачи инфекции – воздушно-капельный, но возможно также ее распространение при прямых или косвенных контактах с заболевшим, а также с зараженными предметами (контактный путь). Есть данные, что ОРВИ могут распространяться даже при телесном контакте, например при рукопожатии. В начальном периоде болезни вирус размножается в “воротах инфекции”: носу, носоглотке, гортани, что проявляется в виде рези, насморка, першения, сухого кашля. Температура обычно повышается позже, когда вирус попадает в кровь и вызывает симптомы общей интоксикации: озноб, головную боль, ломоту в спине и конечностях. Иногда в этот процесс вовлекаются слизистые оболочки глаз и желудочно-кишечного тракта [3, 4]. ОРВИ, вызванные разными возбудителями, различаются по характеру начала заболевания, выраженности интоксикации, тяжести температурной реакции и катаральных явлений, осложнениям и др. Например, для гриппа характерны острое начало, высокая температура, выраженные проявления интоксика-

ции, возможность развития тяжелых форм болезни; для парагриппа – более легкое, чем у гриппа, течение, поражение гортани, кашель; для аденовирусной инфекции – менее выраженное по симптоматике, чем у гриппа, начало, ангина и лимфаденопатия, поражение конъюнктивы глаз, сильный насморк [2, 5].

Клинический диагноз, подтвержденный данными лабораторного анализа, в большой степени определяет тактику терапии [6–8]. Даже у здоровых людей течение ОРВИ может осложняться присоединением бактериальной инфекции. Однако есть категории пациентов, привлекающие особое внимание терапевтической службы в отношении заболеваемости ОРВИ. В основном это лица с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей, уже имеющие иммуносупрессию, которая возникает на фоне сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, заболевания печени и почек, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и др.), хирургических вмешательств, травм, применения ряда лекарственных средств (использования глюкокортикостероидов, длительной антибиотикотерапии и др.) и других причин [8]. Таким образом, в России около 40% взрослого населения имеет проявления иммунного дисбаланса, приводящие к атипичному, затяжному и рецидивирующему течению инфекций, включая ОРВИ [7–9]. В первую очередь к ним следует отнести пациентов, страдающих хроническими, в том числе бронхолегочными, заболеваниями, у которых ОРВИ и грипп могут приводить к развитию осложнений, а нередко и к летальным исходам. Следует особо подчеркнуть, что у больных с хроническими заболеваниями легких наблюдается выраженное расстройство местного иммунитета, характер которого зависит от вида заболевания [10, 11]. Например, при БА существенно снижается уровень секреторного иммуноглобулина А (IgA) и содержание Т- и В-лимфоцитов, в результате чего развивается недостаточность Т-хелперов 1-го порядка, что характеризуется снижением выработки интерферона- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) и ИФН- $\gamma$  [12]. У больных хроническим бронхитом и ХОБЛ с обострением бронхолегочной инфекции наблюдается ослабление функции альвеолярных макрофагов, увеличение количества нейтрофилов в бронхоальвеолярном секрете, что сопровождается снижением бактерицидной активности этих клеток, а

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва.

**Надежда Павловна Княжеская** – доцент кафедры пульмонологии факультета усовершенствования врачей.

**Ирина Александровна Баранова** – профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета.

**Марина Петровна Фабрика** – доцент кафедры пульмонологии факультета усовершенствования врачей.

**Андрей Станиславович Белевский** – профессор, кафедра пульмонологии факультета усовершенствования врачей.

также выявляется снижение уровня общих Т-лимфоцитов, дефицит содержания IgM и IgA, уменьшение количества В-клеток [12, 17]. К системным иммунным реакциям при бронхолегочной патологии следует отнести супрессию Т-зависимых иммунных реакций по количественным и качественным критериям. У больных также формируется дисиммуноглобулинемия. У стероидозависимых пациентов такие изменения достигают предельных величин [10, 12].

### Новые возможности терапии ОРВИ

Перспективным направлением является внедрение в практику лекарственных препаратов, сочетающих противовирусное, противовоспалительное и местное гипосенсибилизирующее действие. Современные представления о патогенезе воспаления в области верхних дыхательных путей основаны на определении различных механизмов защиты, препятствующих проникновению возбудителя в толщу слизистой оболочки, колонизации и развитию сначала локального, а затем и диффузного воспалительного процесса. Среди этих механизмов ведущими являются мукоцилиарный барьер и иммунная защита [16, 17, 21]. В настоящее время появились средства, позволяющие проводить противовирусную, противовоспалительную и антибактериальную терапию, осуществляя прямое воздействие на воспаленную слизистую оболочку верхних дыхательных путей. Применяемые препараты позволяют не только непосредственно воздействовать на возбудитель инфекции, но и модулировать воспалительный процесс, индуцировать местные и общие иммунные реакции, как специфические, так и неспецифические. Положительный результат лечения обычно достигается при раннем использовании этиотропных препаратов, начиная с 1-х суток манифестации заболевания.

В соответствии с клиническими рекомендациями для лечения ОРВИ назначают лекарственные средства различных групп, включая химиопрепараты, иммуноглобулины, ИФН и их индукторы, которые эффективны в отношении респираторных вирусов, но вместе с тем вызывают целый спектр побочных (нежелательных) явлений [18–20]. В связи с этим актуальным остается вопрос о поиске эффективных и одновременно безопасных лекарственных средств для лечения ОРВИ. К группе современных препаратов, активирующих неспецифические факторы противовирусной защиты, можно отнести Анаферон детский и Анаферон. Эффективность и безопасность последнего в лечении пациентов с обострением БА и ХОБЛ показаны в работах Л.М. Кудели и соавт. [13, 14]. Анаферон оказывает разностороннее воздействие на иммунную систему, влияя на все механизмы противоинфекционной защиты. Механизм действия Анаферона заключается в воздействии на систему эндогенных ИФН. За счет комплексного влияния на выработку разных пулов ИФН (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ) Анаферон обладает двойным противовирусным действием. Повышая выработку ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , Анаферон проявляет противовирусную активность широкого спектра, а за счет воздей-

ствия на рецепцию ИФН- $\gamma$  – усиливает иммунный ответ [22, 23]. При этом препарат способствует повышению функциональной активности макрофагов и NK-клеток (цитотоксические лимфоциты), которые лизируют уже зараженные клетки. Действующим веществом Анаферона являются антитела к ИФН- $\gamma$  в релиз-активной форме\*. По данным В.К. Веревишкова, назначение Анаферона пациентам, страдающим хронической сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией, способствует сокращению заболеваемости ОРВИ и гриппом, снижению продолжительности и выраженности острой вирусной респираторной патологии, уменьшению количества бактериальных осложнений и, что очень актуально, предупреждению развития обострения хронической патологии на фоне простудных заболеваний у пациентов из групп риска, а также улучшению показателей иммунитета [22, 25, 26]. Технология производства препарата Анаферон обеспечивает его высокую фармакологическую активность при сверхнизком содержании действующего вещества, что обеспечивает его выдающийся профиль безопасности. Дальнейшие исследования привели к созданию препарата Эргоферон.

### Препарат Эргоферон

В начале 2011 г. отечественной фармацевтической научно-производственной компанией “Материя Медика Холдинг” был выпущен новый противовирусный препарат Эргоферон, обладающий комплексной (противовирусной, противовоспалительной и антигистаминной) фармакологической активностью. Он создан на основе релиз-активных форм антител к ряду эндогенных молекул и их рецепторов (CD4-рецепторы, гистамин) [23, 29].

Первый компонент Эргоферона – антитела к ИФН- $\gamma$  – входит в состав известных препаратов Анаферон и Анаферон детский, которые уже многие годы успешно используются в клинической практике. Результаты изучения лечебной эффективности антител к ИФН- $\gamma$  в условиях контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что их назначение по лечебной схеме способствует более быстрой ликвидации основных клинических симптомов гриппа А (А/Н1N1 и А/Н3N2), гриппа В, ОРВИ, вызванных вирусами парагриппа, аденовирусами, коронавирусами, респираторно-синцитиальным и другими вирусами. Полученные в экспериментальных работах данные подтверждены в многочисленных клинических исследованиях: антитела к ИФН- $\gamma$  нормализуют (модулируют) баланс Th1/Th2-активностей, повышают экспрессию ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\alpha$ , а также сопряженных с ними интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), улучшают лиганд-рецепторное взаимодействие ИФН, восстанавливают цитокиновый статус, усиливают

\* В процессе производства данного препарата осуществляется многократное уменьшение концентрации действующего вещества, что приводит к высвобождению особой физико-химической, биологической и фармакологической активности, названной релиз-активностью; форму, содержащую приготовленный таким образом компонент, называют релиз-активной формой [23].

фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов и функциональную активность естественных киллеров. Кроме того, в ходе клинических исследований было выявлено положительное влияние антител к ИФН на местный иммунитет, что выражалось в увеличении содержания секреторного IgA в носовых смывах у пациентов с ОРВИ. Таким образом, препарат, содержащий антитела к ИФН- $\gamma$ , является индуктором эндогенного ИФН и модулятором его рецепторов, оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие [27, 28].

Второй компонент препарата – антитела к гистамину – ответственен за наличие у Эргоферона противовоспалительного и антигистаминного эффектов. Благодаря модулирующему влиянию на гистаминовые рецепторы уменьшается проницаемость сосудов, сокращается длительность и ослабляется выраженность воспалительных изменений слизистых оболочек респираторного тракта [29]. Эргоферон модифицирует гистаминазависимую активацию гистаминовых рецепторов и таким образом снижает тонус гладкой мускулатуры бронхов, уменьшает проницаемость микрососудов, что приводит к уменьшению выраженности и длительности ринореи, отека слизистой оболочки носа, кашля и чихания. Эти свойства препарата особенно важны для пациентов с БА и другими аллергическими заболеваниями легких в анамнезе.

Третий компонент Эргоферона – антитела к CD4-рецепторам, которые, как выявлено в эксперименте, регулируют функциональную активность рецептора, что, в свою очередь, приводит к повышению функциональной активности CD4-лимфоцитов, нормализации отношения CD4/CD8, а также субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20). Это способствует формированию адекватного противовирусного иммунного ответа. Молекулярной мишенью антител к CD4 является CD4-корцептор T-клеточного рецептора, который локализуется на поверхности T-лимфоцитов, преимущественно T-хелперов, кортикальных тимоцитов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток. CD4 обуславливает адгезию CD4<sup>+</sup> T-хелперов, значительно (в 100 раз) повышает сродство T-клеточного рецептора к комплексу антигена с продуктами МНС (major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости) класса II, что запускает каскад реакций, формирующих специфический иммунный ответ [29].

#### **Эргоферон в лечении пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких**

Среди основных причин нарушения контроля БА и прогрессирования ХОБЛ ведущее место занимают повторные обострения, основной причиной которых являются ОРВИ. Респираторные вирусы способны вызывать обструкцию дыхательных путей и усугублять имеющиеся у больных БА и ХОБЛ нарушения бронхиальной проходимости. Кроме того, при ОРВИ нарушается взаимоотношение колонизирующих микроорганизмов с местными и системными фак-

торами защиты. Таким образом, иммунный ответ на персистирующую инфекцию не в состоянии эффективно элиминировать инфекционные агенты, а лишь в определенной мере ограничивает безудержный рост бактериальной популяции. Основными местными факторами защиты, ответственными за ограничение пролиферации бактерий, являются секреторный IgA, лизоцим и лактоферрин бронхиального секрета. Относительная иммунная недостаточность – важное условие персистенции и пролиферации бактерий в респираторном тракте [30]. Персистирующие микроорганизмы, действуя практически на все клетки респираторного тракта, запускают целый каскад реакций с выделением большого числа провоспалительных медиаторов и хемоаттрактантов, поддерживающих хроническое воспаление. Одно из важнейших последствий колонизации микроорганизмов – привлечение нейтрофилов в респираторную систему и их активация. Таким образом, персистенция микроорганизмов поддерживает хроническое воспаление не столько непосредственно, сколько через активацию клеток-эффекторов: нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, – поэтому в большинстве случаев при обострениях БА и ХОБЛ, связанных с ОРВИ, назначаются противомикробные средства системного действия, представленные самыми разнообразными антибиотиками. Однако при этом наряду с полезным бактерицидным или бактериостатическим действием наблюдаются побочные эффекты. В частности, известен иммуносупрессивный эффект антибиотиков, связанный с воздействием бактериальных токсинов, освобождающихся при разрушении бактерий. В результате использования ряда системных антибиотиков широкого спектра происходит резкое ингибирование биохимической активности кишечной микрофлоры, сопровождающееся выраженным нарушением микробиоценоза кишечника и развитием дисбиотического состояния. Процесс восстановления этих нарушений затягивается на многие месяцы, и при этом требуется специальная корректирующая терапия. Широкое применение системных антибиотиков, нередко без должных на то оснований, особенно при использовании неадекватно малых доз и при недостаточной продолжительности лечения, приводит к появлению резистентных к данному антибиотику штаммов возбудителей, воздействие на которые в последующем потребует разработки новых, еще более эффективных антибактериальных средств. Следует учитывать также отсутствие возможности немедленной идентификации возбудителя инфекции, в частности проведения дифференциальной диагностики между бактериальным и вирусным поражением верхних дыхательных путей. Наконец, при проведении системной антибиотикотерапии резко повышается риск развития побочных эффектов и аллергических реакций [6, 31–33]. В связи с изложенным раннее назначение комплексных препаратов с широким спектром действия, таких как Эргоферон, является вполне обоснованным при вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях респираторного тракта. Эффективность и

безопасность препарата Эргоферон в лечении ОРВИ у пациентов с БА и ХОБЛ изучались в исследовании, проведенном в ноябре 2011–марте 2012 г. на базе аллергологического отделения городской клинической больницы № 57 г. Москвы. В исследование было включено 66 госпитализированных больных, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких, в возрасте от 19 до 75 лет с симптомами ОРВИ (лихорадкой, интоксикационным и катаральным синдромами). На фоне лечения препаратом основные катаральные и общеинтоксикационные проявления ОРВИ купировались уже на 1–2-е сутки от дебюта заболевания. В 78% случаев не требовалось назначения антибактериальных препаратов. Не наблюдалось аллергических реакций и других побочных эффектов при приеме препарата, что немаловажно для пациентов такого профиля [34, 35].

### Заключение

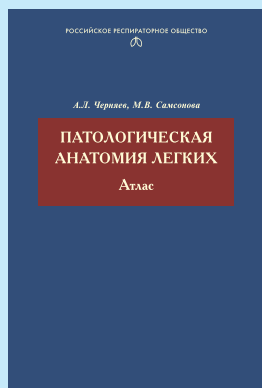
Таким образом, при анализе результатов исследования были сделаны выводы о высокой клинической эффективности и хорошей переносимости терапии ОРВИ препаратом Эргоферон у пациентов с сопутствующей хронической респираторной патологией (ХОБЛ, БА).

Важно отметить, что прием Эргоферона у пациентов с БА и ХОБЛ не сопровождался развитием побочных аллергических реакций, что позволяет рекомендовать Эргоферон как препарат выбора в комплексной терапии ОРВИ у данной категории пациентов.

### Список литературы

1. Заболеваемость населения Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. 2007. № 1(166). С. 50.
2. Распространение гриппа и ОРВИ в мире и РФ в эпидсезоне 2007–2008 гг. // Вакцинация. 2008. № 5. С. 3.
3. Колобухина Л.В. // Рус. мед. журн. 2000. Т. 8. № 13–14 (114–115). С. 559.
4. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра: Пособие для врачей / Под ред. Н.А. Коровиной. М., 2004.
5. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М., 1998.
6. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. // Инфек. и антимикроб. тер. 2003. № 6. С. 3.
7. Garau J. // Int. J. Infect. Dis. 2003. V. 7. № 1. P. 5.
8. Лучихин Л.А. // Леч. врач. 2002. № 1–2. С. 12.
9. Беляков В.Д. и др. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. М., 2001.
10. Белевский А.С. // Леч. врач. 2001. № 8. С. 58.
11. Ершов Ф.И. и др. // Consilium Medicum. Вып. “Инфекции и антимикробная терапия”. 2003. Т. 5. № 6. С. 129.
12. Земсков А.М. и др. Клиническая иммунология. М., 2006. С. 174–180.
13. Куделя Л.М. и др. // Сибирск. консилиум. 2007. № 1. С. 47.
14. Куделя Л.М. и др. // Сибирск. консилиум. 2008. № 1. С. 16.
15. Богомоллов Б.П., Девяткин А.В. // Клин. мед. 2000. Т. 78. № 8. С. 52.
16. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / Под общ. ред. А.Г. Чучалина. М., 2004. С. 104–110.
17. Клеточная биология легких в норме и при патологии: Рук. для врачей / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М., 2000.
18. Ершов Ф. // Фармацевт. вестн. 2003. № 39. С. 39.
19. Fiore A.E. et al. // MMWR Recomm. Rep. 2011. V. 60. № 1. P. 1.
20. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М., 2005.
21. Ellis T.N., Beaman V.L. // Immunology. 2004. V. 112. P. 2.
22. Вереvщиков В.К. и др. // Инфекционные болезни. 2007. Т. 5. № 3. С. 20.
23. Эпштейн О.И. // Бюл. экспер. биол. и мед. 2012. Т. 154. № 7. С. 62.
24. Эпштейн О.И. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М., 2005.
25. Вереvщиков В.К. // Инфек. бол. 2006. Т. 4. № 3. С. 88.
26. Вереvщиков В.К. // Инфек. бол. 2008. Т. 6. № 3. С. 20.
27. Тарасов С.А. и др. // Вестн. Междунар. акад. наук (Русская секция). 2010. № 1. С. 23.
28. Эпштейн О.И. и др. // Вестн. Междунар. акад. наук (Русская секция). 2008. № 2. С. 20.
29. Костинов М.П. // Инфек. бол. 2011. Т. 9. № 4. С. 29.
30. Smith C.M. et al. // Nat. Immunol. 2004. V. 5. P. 1143.
31. Новиков Д.К. // Иммунопатол., аллергол. и инфектол. 2002. № 1. С. 5.
32. Шмелев Е.И. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2005. № 1. С. 35.
33. Jacobs R.F. // Pediatr. Infect. Dis. J. 2000. V. 19. № 9. P. 938.
34. Княжеская Н.П. // Поликлиника. 2012. № 3. С. 92.
35. Княжеская Н.П. // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2012. № 3. С. 66. ●

## КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА “АТМОСФЕРА”



### **Патологическая анатомия легких: Атлас. Авторы Черняев А.Л., Самсонова М.В. 2-е изд., испр. и доп. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)**

В отечественном атласе по цитологии и патологической анатомии основных заболеваний легких проиллюстрированы основные морфологические изменения при разных видах патологии органов дыхания человека, приведены данные о патогенезе этих болезней, клинико-морфологические классификации отдельных групп заболеваний, критерии дифференциальной диагностики. Основу атласа составляет материал, собранный авторами в течение нескольких лет работы в ФГУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России. 112 с., ил.

*Для патологоанатомов, цитологов, терапевтов, пульмонологов, торакальных хирургов, фтизиатров, студентов медицинских вузов.*

ISSN 2071-8306  
ISSN 2071-8314

#3(46) 2012

# АТМОСФЕРА

*Atmosphere*

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ



ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ • НОВОСТИ