

Топическая терапия острых инфекций верхних дыхательных путей: старая проблема, новые возможности

Соловей Н.В.¹, Протасевич Т.С.²

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск

²Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

Solovey N.V.¹, Protasevich T.S.

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²Grodno State Medical University, Belarus

Topical therapy of acute upper respiratory tract infections: old problem, current opportunities

Резюме. Представлен обзор последних экспериментальных и клинических данных по эффективности и безопасности перспективных для лечения инфекций верхних дыхательных путей компонентов – препаратов наноколлоидного серебра и экстракта ирландских водорослей (карагана) и возможность их применения для топической терапии респираторных заболеваний.

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, инфекции дыхательных путей, топическая терапия, наноколлоидное серебро, караган.

Медицинские новости. – 2015. – №11. – С. 28–31.

Summary. The article presents an overview of recent experimental and clinical data on the efficacy and safety of the perspective components for the treatment of upper respiratory tract infections – nanocolloid silver and extract Irish seaweed (carrageenan) and the possibility of their use for the topical treatment of respiratory diseases.

Keywords: acute respiratory infection, respiratory tract infections, topical therapy, nanocolloid silver, carrageenan.

Meditinskie novosti. – 2015. – N11. – P. 28–31.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и инфекции верхних дыхательных путей в целом являются наиболее распространенной группой инфекционных заболеваний во всем мире, представляя серьезную проблему для общественного здравоохранения. Дети в среднем переносят 4–8 эпизодов ОРВИ, взрослые – 2–4 эпизода ежегодно [1]. Данные заболевания вызываются разнородной группой вирусов, поражают население всех возрастных групп, в большинстве случаев характеризуются легким или среднетяжелым самоограничивающимся течением, но у части пациентов способствуют наслоению вторичных бактериальных осложнений и декомпенсации сопутствующей патологии, что прямо или опосредовано может вести к существенной заболеваемости, временной нетрудоспособности, летальным исходам и значимым экономическим затратам. В США ежегодно регистрируется около 500 млн эпизодов ОРВИ (не включая грипп), при этом совокупные прямые и непрямые затраты, связанные с данной проблемой, составляют около 40 млрд долларов [2]. По меньшей мере 7–17% взрослых и 33% детей с инфекциями верхних дыхательных путей вынуждены обращаться за медицинской помощью [3]. Особенno тяжелое и прогностически неблагоприятное течение ОРВИ отмечается у недоношенных детей, детей до года, лиц пожилого возраста и индивидуумов с иммунодепрессивными

состояниями и множественной сопутствующей патологией.

Инфекции верхних дыхательных путей наиболее часто вызываются риновирусами, аденонарусами, респираторно-синцитиальным вирусом, вирусами гриппа и парагриппа, коронавирусами, реже – другими возбудителями (энтеровирусами, метапневмовирусами, бокавирусами и т. д.) [4]. Возможности этиотропной терапии ОРВИ на сегодняшний день крайне ограничены. Так, в арсенале современного врача лишь противовирусные средства в отношении вирусов гриппа (ингибиторы нейраминидазы и блокаторы M2-каналов). При лечении иных респираторных вирусных инфекций основной акцент по-прежнему делается на патогенетическую и симптоматическую терапию, включающую многочисленные лекарственные средства с различной доказательной базой по их эффективности.

В 2014 году в Республике Беларусь зарегистрирован спрей для горла и ротовой полости Аргенто-септ, содержащий принципиально новую комбинацию компонентов для топической терапии инфекций респираторного тракта (наноколлоид серебра, караган – экстракт ирландских водорослей, глицерин, ментоловое масло). Комбинация наноколлоида серебра и караганана может обладать прямым противовирусным действием в отношении разнообразных респираторных вирусов, что не характерно для

большинства средств патогенетической и симптоматической терапии заболеваний верхних дыхательных путей. В настоящей публикации рассмотрены данные о роли ключевых компонентов Аргенто-септа в современной клинической практике с акцентом на их эффективность и безопасность.

Наноколлоид серебра. С древних времен известно, что серебро обладает рядом полезных с точки зрения практической медицины эффектов. Соли серебра и его коллоидные растворы активно используются в комплексной терапии для лечения трофических язв, ожогов, хронических ран, для профилактики инфекционных поражений глаз у новорожденных, в виде импрегнированных серебром катетеров и раневых повязок [5]. Широкий спектр противомикробного действия, низкая токсичность и малый риск аллергических реакций, хорошая переносимость обусловили значительный интерес исследователей к данному компоненту; он применяется в виде медицинских препаратов местного действия, например протаргола, колларгола и др. [6].

Коллоидные растворы ионов серебра (сuspensionи мелкодисперсных наночастиц серебра) обладают бактерицидным, противовирусным и противогрибковым действием. Комбинация механизмов действия ионов серебра (нарушение морфологии клеток, инактивация жизненно важных микробных ферментов и денатурация про-

енов, конденсация генетического материала, нарушение репликации, ингибирование функции рибосом, генерация радикалов кислорода и оксидативный стресс) быстро снижает жизнедеятельность микробов, уменьшает выработку у них механизмов устойчивости и делает данный препарат ценным средством для терапии инфекционных заболеваний [7].

Антимикробный эффект серебра показан для ряда клинически значимых нейтральных (*S. pyogenes*, *S. aureus*, включая его метициллинрезистентные варианты) и грамотрицательных бактерий (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *E. coli*), в том числе устойчивых к другим антибиотикам [8]. Ингибирование роста микроорганизмов обычно пропорционально концентрации наночастиц серебра, при этом использование в составе топических лекарственных средств позволяет повысить эффективность противомикробного действия, не увеличивая риск системной токсичности [9]. Наночастицы серебра могут проявлять эффект синергизма при совместном применении с системными антибиотиками даже в отношении полирезистентных бактерий. Так, исследование *in vitro* продемонстрировало возобновление чувствительности к 7 из 10 антибиотиков у полирезистентного штамма *Acinetobacter baumannii* при добавлении к антибактериальному средству наночастиц серебра, со снижением минимальных подавляющих концентраций антибиотиков практически в 2000 раз [9].

Определенный практический интерес представляет использование наноколлоидного серебра для терапии инфекций дыхательных путей, ассоциированных с биопленками, классическим примером которых являются хронические тонзилло-фарингиты, отиты, риносинуситы [10–13]. Биопленки представляют собой организованные сообщества микроорганизмов с измененным фенотипом, заключенных в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ, на поверхности инородных субстратов либо структурах макроорганизма. Бактерии в составе биопленок характеризуются в 100–1000 раз большей устойчивостью к традиционно используемым антибиотиком по сравнению с аналогичными планктонными формами и поэтому практически не отвечают на стандартную антимикробную терапию [14]. При хронических риносинуситах биопленки на слизистой пазух носа обнаруживаются у 25–100% пациентов, при этом в половине случаев детектируется золотистый стафилококк [15–17]. Наночастицы

серебра способны проникать через биопленки, ингибировать их формирование и нарушать структуру, уменьшать продукцию внеклеточных полимерных веществ и оказывать антимикробное действие, способствуя удалению биопленок [7]. Недавно опубликованное исследование на модели биопленок, содержащих *S. aureus*, показало значительное уменьшение биомассы бактерий при воздействии наноколлоидного серебра в широком диапазоне концентраций [18]. В другой работе изучались безопасность и эффективность использования интраназального раствора наноколлоидного серебра для терапии хронического риносинусита со стафилококковыми биопленками у овец [19]. Животные, которым проводилась интраназальная терапия растворами с наночастицами серебра, продемонстрировали статистически значимое уменьшение биомассы биопленок во фронтальных пазухах носа по сравнению с группой контроля, в которой проводилась интраназальная терапия физиологическим раствором. Анализ безопасности применения изучаемого раствора не выявил каких-либо существенных изменений в биохимических параметрах и формуле крови, а также клинически явных побочных эффектов. Таким образом, интраназальная терапия растворами наноколлоидного серебра может дополнить современные схемы ведения пациентов не только с острыми, но и с хроническими инфекциями верхних дыхательных путей.

Имеются доказательства (основанные преимущественно на работах *in vitro*) об ингибирующем влиянии наночастиц серебра на ряд респираторных вирусов (вирусы гриппа и парагриппа, адено-вирус, респираторно-синцитиальный вирус), а также на вирусы гепатита В, герпеса человека 1 и 2 типов, вирус иммунодефицита человека [20–24]. Как антивирусные агенты наночастицы серебра быстро действуют на разнообразные вирусы, связываясь с их поверхностными протеинами и нарушая их структуру или функции [25]. Разнообразие механизмов действия в отношении генетически разнородных возбудителей вирусных инфекций в последние годы привлекает внимание ученых к наноколлоидному серебру как одному из потенциально наиболее перспективных средств с широким противовирусным эффектом [26].

Наноколлоид серебра, входящий в состав изделия медицинского назначения Аргенто-септ, препятствует размножению микроорганизмов, дезактивируя их ферменты и нарушая структуру и функции

поверхностных оболочек и функционирование белков, что способствует их быстрой эрадикации, в том числе в потенциально труднодоступных для антибиотиков локусах инфекции, связанных с образованием биопленок.

Экстракт ирландских водорослей (каррагинан). Каррагинаны являются представителем группы линейных, сульфатированных полисахаридов, которые содержатся в некоторых видах красных водорослей, найденных возле берегов Ирландии (в частности, в водорослях *Chondrus crispus*, «ирландский мох»). Данные вещества широко используются в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности в качестве эмульгатора и связующего вещества при изготовлении таких продуктов, как мороженое, различные гели, зубные пасты и т. д. [27]. Недавние исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что каррагинаны также обладают противовирусным эффектом в отношении ряда разнородных вирусов, включая вирус гриппа A [28–31], респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус [31], энтеровирус 71 типа [32], риновирус [31, 33], вирус папилломы человека [34].

Каррагинан представляет собой крупный полимер, не проникающий в системный кровоток после нанесения на слизистые оболочки дыхательных путей. Таким образом, его противовирусные свойства основаны на прямом физическом воздействии на респираторные вирусы [31]. Три рандомизированных клинических исследования подтвердили эффективное влияние назальных спреев, содержащих каррагинан, на скорость разрешения симптомов респираторного заболевания, а также доказали его противовирусную активность [35–37].

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование R. Eccles et al. включало 35 лиц старше 18 лет с ранними симптомами острой респираторной инфекции, получавших интраназально спрей с иота-каррагинаном в физиологическом растворе трижды в день в течение четырех дней [35]. Назначение каррагинана сопровождалось статистически значимым уменьшением симптомов заболевания верхних дыхательных путей (оценивались по трем валидированным шкалам) и вирусной нагрузки в назальном отделении. В данной группе пациентов также отмечалось достоверное снижение уровня девяти провоспалительных цитокинов в лаваже из носовой полости по сравнению с группой контроля.

Другое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое

исследование (T. Fazekas et al.) включало 153 ребенка (средний возраст 5 лет) с симптомами острой респираторной инфекции. Сравнивалась эффективность применения интраназального спрея с каррагинаном против плацебо (0,9% физиологический раствор) [37]. Использование каррагинана сопровождалось статистически значимым уменьшением времени до выздоровления (7,6 дней против 9,4 дней, $p=0,038$), уменьшением вирусной нагрузки в назальном отделяемом ($p=0,026$) и более низкой частотой вторичных инфекций, вызванных другими вирусами ($p=0,046$). Терапия не сопровождалась какими-либо нежелательными эффектами в сравнении с группой плацебо.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование M. Ludwig et al. включало 211 пациентов с ранними симптомами острого респираторного заболевания, получавшими интраназально каррагинан 3 раза в день в течение 7 дней, по сравнению с группой контроля, получавшей интраназально 0,9% физиологический раствор [36]. У пациентов с лабораторно верифицированной острой вирусной инфекцией, соблюдавших протокол исследования, разрешение симптомов инфекции наблюдалась на 2,1 дня быстрее по сравнению с группой плацебо ($p=0,037$). Титр вирусов в назальном содержимом, определяемый между 1 и 3–4 днем терапии, также был статистически значимо меньше в группе лечения по сравнению с группой контроля.

В 2014 г. опубликован обединенный детальный анализ двух вышеупомянутых исследований T. Fazekas et al. и M. Ludwig et al. [31]. В исследование вошли 254 пациента с подтвержденной вирусной инфекцией верхних дыхательных путей (126 пациентов в группе лечения, 128 пациентов в группе плацебо). Проводилась оценка следующих параметров: длительность заболевания, количество пациентов с рецидивами, число респираторных вирусов и их титр в назальном содержимом на момент включения в исследование (визит 1) и через 3–5 дней (визит 2). У пациентов, получавших лечение назальным спреем, содержащим каррагинан, установлено значительное (почти на 2 дня) сокращение продолжительности заболевания ($p<0,05$), а также значительно меньшее число рецидивов в течение 21-дневного периода наблюдения ($p<0,05$). Уменьшение титров вируса между первым и вторым визитами было значительно более выраженным в группе каррагинана ($p<0,05$). В обоих исследованиях подтвержденная вирусная инфекция верхних дыхательных путей

была вызвана тремя видами вирусов: риновирусом человека (46%), коронавирусом человека (25%) и вирусом гриппа A (14%). Назальный спрей с каррагинаном показал высокую противовирусную эффективность во всех трех вирусных подгруппах; наибольшая эффективность наблюдалась у пациентов, инфицированных коронавирусом человека. Продолжительность заболевания среди пациентов, инфицированных коронавирусом и получавших лечение с использованием назального спрея, содержащего каррагинан, сократилась до 3 дней ($p<0,01$), а число рецидивов было в три раза меньше ($p<0,01$), чем среди аналогичных пациентов контрольной группы.

Каррагинан может усиливать воздействие других противовирусных средств на вирус гриппа. Так, в 2015 г. опубликовано исследование *in vitro*, сравнивающее эффективность ингибирования различных штаммов вируса гриппа A (H1N1(09)pdm, H3N2, H5N1, H7N7) при совместном использовании каррагинана с занамивиром [38]. И каррагинан, и занамивир ингибировали исследуемые подтипы вируса гриппа A, однако в разной степени. Совместное применение двух компонентов приводило к существенному увеличению ингибирования любого вируса, то есть наблюдался эффект синергизма. В последующем эксперименте авторов на мышах, инфицированных летальными дозами вирусов гриппа A (H1N1) и A (H7N7), комбинация каррагинана и занамивира продемонстрировала статистически значимое увеличение выживаемости животных по сравнению с монотерапией любым из компонентов.

Таким образом, применение каррагинана, входящего в состав спрея Аргенто-септ, у детей и взрослых с подтвержденной вирусной инфекцией верхних дыхательных путей может сокращать продолжительность заболевания, усиливать элиминацию вируса из организма и снижать число рецидивов.

Место спрея Аргенто-септ в современной клинической практике. С учетом ограниченных возможностей эффективной терапии острых респираторных заболеваний появление в клинической практике каждого нового средства с адекватной современной доказательной базой по клинической и микробиологической эффективности и хорошим профилем безопасности является крайне необходимым. Вышеперечисленным критериям соответствует спрей для горла и ротовой полости Аргенто-септ. Научно и клинически обоснованная комбинация наноколлоида серебра и каррагинана

способна оказывать противовирусный, противогрибковый и антибактериальный эффекты в отношении широкого спектра патогенов, приводя к быстрой элиминации микроорганизмов и ускоряя выздоровление. Входящие в состав спрея адьюванты (глицерин, ментоловое масло) оказывают дополнительное патогенетическое и симптоматическое действие, уменьшают проявления локального воспаления ротовой полости, увлажняют слизистую, купируют боль и другие неприятные ощущения.

Спрей для горла и ротовой полости Аргенто-септ может использоваться в комплексной терапии острого и хронического тонзиллита/фарингита бактериальной этиологии, других хронически воспалительных поражений ротовой полости в монотерапии острых инфекций верхних дыхательных путей у взрослых пациентов и детей старше 6 лет. Для достижения наилучшего распределения компонентов спрея дозатор следует помещать как можно глубже в ротовую полость и, нажимая, распылять в направлении задней стенки глотки по 3–4 дозы 2–3 раза в день. В течение одного часа после распыления препарата Аргенто-септ необходимо ограничить употребление жидкости и пищи.

Спрей для горла и ротовой полости Аргенто-септ, состоящий из уникального сочетания наноколлоида серебра, каррагинана, глицерина и ментолового масла, имеющих в своей основе адекватную доказательную базу по клинической эффективности и безопасности, представляет собой перспективное средство для лечения острых и хронических инфекций верхних дыхательных путей, в том числе острых респираторных заболеваний вирусной этиологии, и может с успехом использоваться в современной педиатрической и терапевтической клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goldmann, D.A. Epidemiology and prevention of pediatric viral respiratory infections in health-care institutions / D.A.Goldmann // Emerg. Infect. Dis. – 2001. – Vol.7, N2. – P.249–253.
2. Fendrick, A.M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States / A.M.Fendrick et al. // Arch. Int. Med. – 2003. – Vol.163, N4. – P.487–494.
3. Allan, G.M. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence / G.M.Allan, B.Arroll // CMAJ. Canad. Med. Assoc. J. – 2014. – Vol.186, N3. – P.190–199.
4. Jartti, T. et al. New respiratory viral infections / T.Jartti et al. // Curr. Opin. Pulmon. Med. – 2012. – Vol.18, N3. – P.271–278.
5. Sintubin, L. Biologically produced nanosilver: current state and future perspectives / L.Sintubin, W.Verstraete, N.Boon // Biotech. Bioengin. – 2012. – Vol.109, N10. – P.2422–2436.
6. Савадян, Э.Ш. Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков / Э.Ш.Савадян, В.М.Мельникова, Г.П.Беликова //