

ПРИМЕНЕНИЕ РЕЛИЗ-АКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

*Н. В. Малюжинская, И. В. Петрова, О. В. Полякова,
С. В. Смыкова, С. А. Емельянова*

Кафедра детских болезней педиатрического факультета ВолгГМУ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) – актуальная проблема здравоохранения. В мире 90–92 % населения хотя бы раз в году переносит острое респираторное заболевание (ОРЗ) [2, 5]. Каждый взрослый человек в среднем 2 раза в год болеет ОРЗ, школьник – 3 раза, ребенок дошкольного возраста – 6 раз. За первые 7 лет ребенок примерно 50 раз болеет ОРИ.

Возбудителями заболеваний респираторного тракта являются вирусы: вирус гриппа и парагриппа, коронавирусы, бокавирусы, аденовирусы, риновирусы, метапневмовирус и др. В настоящее время типировано более 200 вирусов-возбудителей инфекций респираторного тракта. У 31,1 % детей имеет место ко-инфекция с преобладанием 2 вирусов [3].

Следует отметить, что в настоящее время педиатры ограничены в выборе противовирусных препаратов для терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа у детей. Спектр противовирусных препаратов с доказанным эффектом составляют в основном противогриппозные препараты (блокаторы М2-каналов и ингибиторы нейраминидазы), а также рибавирин, используемый в терапии тяжелых форм респираторно-синцициальной вирусной инфекции (РСВ-инфекции) у детей.

Проблемы эффективной противовирусной терапии во многом также связаны со сложностью дифференциального диагноза и верификации возбудителя на ранних сроках заболевания из-за сходства клинической симптоматики ОРВИ разной этиологии. К сожалению, в рутинной практике пока мало доступны методы экспресс-диагностики гриппа, ОРВИ и бактериальных респираторных инфекций.

Основные направления в лечении ОРВИ – этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия. Основные факторы, влияющие на выбор тактики лечения: период болезни, тяжесть заболевания, возраст пациента, наличие и характер осложнений, доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи. Многообразие симптомов вирусного заболевания приводит к тому, что одному пациенту назначается не менее 3 препаратов одновременно. Лечение каждого симптома ОРВИ в отдельности не всегда является эффективным и по совокупности препаратов может стать причиной полипрагмазии.

Сложившаяся ситуация актуализирует поиск новых препаратов, обладающих широким спектром противовирусной активности, а также другими значимыми для лечения ОРВИ терапевтическими эффектами (противовоспалительным, антигистаминным). Очевидно, что препараты для терапии ОРВИ, включая грипп, должны способствовать элиминации возбудителя, стимулировать защитные силы организма и корректировать возникающие в процессе болезни функциональные нарушения. По результатам анализа существующих отечественных и зарубежных публикаций по данному вопросу перспективным представляется применение инновационных лекарственных препаратов отечественной фармацевтической научно-производственной компании ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», созданных на основе релиз-активных антител к эндогенным регуляторам. Благодаря особой технологии производства, такие препараты обладают специфической фармакологической активностью, названной

релиз-активностью. Именно это свойство обеспечивает им широкий терапевтический коридор и является основой высокой безопасности [2, 3, 5].

Комбинированный противовирусный препарат Эргоферон®, содержит релиз-активные аффинно очищенные антитела к интерферону-гамма человека (РА АТ к ИФН- γ), гистамину (РА АТ к гистамину) и CD4 (РА АТ к CD4).

Релиз-активные антитела к важнейшим факторам иммунитета – ИФН- γ и CD4 – и медиатору воспаления гистамину, обладают единым механизмом действия – регулируют функциональную активность и связывание эндогенных молекул (ИФН- γ , CD4 и гистамина) с рецепторами, а также функциональную активность клеток-продуцентов этих молекул.

Фармакологической мишенью эргоферона являются реакции взаимодействия ИФН- γ , CD4 и гистамина с их рецепторами на клетках-эффекторах. Эргоферон® влияет на функциональную активность взаимодействия ИФН-гамма, гистамина и CD4 с их рецепторами, оказывает регулирующее действие на молекулы-мишени (ИФН- γ , ИФН- α , Т-хелперы, макрофаги, рецепторы к ИФН- γ , рецепторы к гистамину, CD-ко-рецептор Т-клеточного рецептора), что обеспечивает комбинированный противовирусный, противовоспалительный и антигистаминный лечебный эффект.

Так, релиз-активные антитела к ИФН- γ , повышают продукцию ИФН- γ и ИФН- α , улучшают рецепцию к ИФН- γ , повышают чувствительность клеток к ИФН и нормализуют цитокиновый статус. Релиз-активные антитела к CD-клеткам регулирует активность CD4-рецептора, который представлен на макрофагах и на Т-хелперных лимфоцитах 1-го и 2-го типов.

Противовоспалительное и антигистаминное действия эргоферона® проявляются за счет его способности оказывать регулирующее влияние на гистаминзависимые реакции и продукцию про- и противовоспалительных

цитокинов. Усиленное противовирусное действие достигается благодаря сочетанию действия релиз-активных антител к ИФН- γ и CD4 (воздействие на неспецифические и специфические звенья иммунитета).

Воздействие на систему интерферонов в сочетании с активацией процессов распознавания вирусов системой CD4 клеток обеспечивает синергию (усиление) в реализации противовирусных эффектов:

Релиз-активные антитела к ИФН- γ :

- повышают вирус-индуцированную продукцию ИФН- γ и ИФН α/β , а также сопряженных с ними интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и др.);

- улучшают взаимодействие ИФН с его рецептором;

- восстанавливают цитокиновый статус;

- способствуют активации фагоцитоза и НК-клеток (натуральных киллеров);

- способствуют восстановлению баланса Th1/Th2 активностей иммунного ответа и В-лимфоцитов с повышением продукции защитных антител – IgG и IgA, в том числе секреторного sIgA, который усиливает местный иммунитет; способствуют торможению выработки аллергических антител – IgE.

Релиз-активные антитела к CD4-рецептору:

- регулируют активность данного рецептора, представленного на антигенпрезентирующих клетках (макрофагах, дендритных клетках), а также на Т-хелперных лимфоцитах 1-го и 2-го типов.

Данное влияние приводит к повышению функциональной активности CD4 лимфоцитов, нормализации иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, а также субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20).

Таким образом, сочетание РА АТ к ИФН- γ и РА АТ к CD4 влияет на универсальные механизмы противовирусной защиты, играющие ключевую роль в развитии иммунного ответа независимо от типа вируса. В серии экспериментальных исследований показана высокая противовирусная активность Эргоферона® и его компонентов.

Так, например, показан сопоставимый с осельтамивиром противовирусный эффект РА АТ к ИФН- γ в отношении вируса пандемического гриппа А(Н1N1)2009, что проявлялось подавлением репликации вируса в легочной ткани, увеличением продолжительности жизни и снижением летальности лабораторных животных. Также *in vitro* на модели РСВ-инфекции продемонстрировано, что Эргоферон® ингибирует репликацию РСВ, статистически значимо снижая вирусную нагрузку на клетки линии HeLa, и не обладает токсичностью. Полученные результаты свидетельствуют о противовирусной активности Эргоферона® в отношении РСВ и возможности его применения в составе комплексной терапии и профилактики данного заболевания, что было подтверждено и в ходе клинических исследований у детей, например, такого компонента Эргоферона®, как РА АТ к ИФН- γ [3].

Противовирусная активность Эргоферона® дополняется эффектами РА АТ к гистамину, оказывающих противовоспалительное и антигистаминное действие. Релиз-активные антитела к гистамину:

- регулируют выраженность гистамин-зависимых реакций на фоне ОРВИ;
- модифицируют гистамин-зависимую активацию периферических и центральных Н1-рецепторов и, таким образом, снижают тонус гладкой мускулатуры бронхов, уменьшают проницаемость капилляров, способствуют уменьшению выраженности сопутствующих инфекционному процессу аллергических реакций за счет подавления высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов, что приводит к сокращению длительности и выраженности ринореи, отека слизистой оболочки носа, кашля и чихания.

Таким образом, трехкомпонентный состав Эргоферона® позволяет воздействовать на различные механизмы инфекционно-воспалительного процесса и формировать адекватный противовирусный ответ широкого спектра без риска развития резистентности.

Кашель у детей – частый повод обращения к врачу-педиатру. Наиболее частыми причинами его являются ОРИ. Являясь защитным рефлексом и важным компонентом легочного клиренса, сухой и болезненный кашель на фоне инфекционно-воспалительного процесса приводит к выраженному дискомфорту, нарушению активности и сна больного ребенка. Именно в таких ситуациях возникает необходимость в назначении противокашлевой терапии. Для лечения кашля врачи-педиатры отдают предпочтение препаратам с доказанной эффективностью и безопасностью. К таким препаратам относится, например, бутамират, оказывающий выраженный противокашлевой эффект за счет центрального ненаркотического действия. Длительность его применения ограничивается тремя-четырьмя днями; для последующей терапии кашля, сопровождающегося образованием вязкого экссудата, приходится, как правило, переходить на лекарственные средства с протуссивной (муко-/секретолитической) активностью (амброксол) [6].

Одним из подходов для решения данной проблемы является создание комбинированных препаратов, сочетающих в себе компоненты, активные в отношении и сухого, и влажного кашля. Среди них – новое лекарственное средство Ренгалин®, разработанное на основе антител к брадикинину, гистамину и морфину, которые оказывают влияние на различные патогенетические звенья кашлевого рефлекса. Препарат является релиз-активным, то есть обладает особой активностью, которая высвобождается в результате технологической обработки исходных антител и оказывает модифицирующее влияние на молекулы-мишени, против которых данные антитела образованы.

Релиз-активные антитела к брадикинину, гистамину и морфину в составе Ренгалина® модифицируют активность взаимодействия с V_1 и V_2 рецепторами брадикинина, с H_1 -гистаминовыми рецепторами и с опиатными рецепторами, оказывая регулирующее влияние на центральные и периферические

звенья кашлевого рефлекса, а также обеспечивает противокашлевое, противовоспалительное и бронхолитическое действие.

Релиз-активные антитела к морфину регулируют активность кашлевого центра через опиоидные рецепторы (в частности, μ -рецепторы (мю-рецепторы), оказывают угнетающее действие на болевой центр и периферическую болевую импульсацию, обеспечивая анальгезирующее действие.

Брадикинин сегодня рассматривается в качестве ключевого компонента развития кашля при ОРВИ: на ранних этапах заболевания оказывая прямое действие на С-волокна, и опосредованное – способствуя высвобождению гистамина, раздражающего хеморецепторы С-волокон блуждающего нерва, затем посредством стимуляции выработки слизи в респираторном тракте в процессе воспаления. Брадикинин – пептид, оказывающий выраженный сосудорасширяющий эффект. Он увеличивает проницаемость капилляров и вызывает сокращение гладкой мускулатуры, участвует в развитии болевых ощущений, способствует обструкции. Существует 2-го типа рецепторы к брадикинину – B_1 и B_2 (в эксперименте у морских свинок выделен B_3 тип рецепторов). B_1 и B_2 рецепторы расположены в артериолах, венах, бронхиолах, фибробластах, полиморфноядерных лейкоцитах, лимфоцитах и в других клетках и тканях. Кроме того, B_2 рецепторы представлены в капиллярах, регулируя их проницаемость, и сенсорных нервах, оказывая влияние на формирование боли, в связи с чем они играют большую роль в развитии боли и воспаления особенно в дыхательных путях. Ренгалин® оказывает модулирующее (регулирующее) влияние на реакции взаимодействия брадикинина с брадикининовыми рецепторами обоих типов, оказывая противокашлевое, противовоспалительное и бронхолитическое действия. Релиз-активные антитела к брадикинину в составе Ренгалина® оказывают влияние на воспалительный процесс и формирование кашлевого рефлекса за счет подавления синтеза и освобождения

брадикинина, а также простагландинов, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), ряда лейкотриенов и гистамина, снижения диapedеза лейкоцитов, расслабления гладкой мускулатуры органов дыхания.

Релиз-активные антитела к гистамину влияют на гистамин-зависимую активацию гистаминовых рецепторов, уменьшают сосудистую проницаемость, гиперпродукцию слизи и снижает отек слизистой оболочки.

Терапевтическая эффективность Ренгалина® реализуется за счет сочетанного влияния трех компонентов на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, а также на его причину (воспаление в респираторном тракте). На первых этапах развития инфекционно-воспалительного процесса преобладает так называемое «сухое» воспаление с высокой возбудимостью рецепторов, что клинически проявляется раздражающим, частым кашлем. В этом периоде заболевания эффект Ренгалина® в большей степени опосредован воздействием на опиоидные рецепторы. При преобладании в клинической картине экссудативно-катарального воспаления становится более значимо регулирующее действие компонентов Ренгалина® на брадикиновые и гистаминовые рецепторы.

Таким образом, Ренгалин® обладает способностью подавлять сухой кашель, связанный с гиперреактивностью рецепторов, а при наличии воспалительного процесса эффективно переводит непродуктивный кашель в продуктивный. Данная особенность действия Ренгалина® позволяет решать разные терапевтические задачи при лечении пациентов с сухим / непродуктивным и влажным / продуктивным кашлем в течение всего периода острого респираторного заболевания [6].

Гистамин – один из наиболее мощных медиаторов воспаления. Гистамин способен вызывать кашель и как медиатор воспаления, раздражая чувствительные С-волокна напрямую, и действуя как бронхоконстриктор – вызывая бронхоспазм, который, в свою очередь, способствует возникновению кашля. Существуют 4 типа гистаминовых рецепторов.

Большую роль в деятельности дыхательной системы играют Н₁ рецепторы. Преимущественные места локализации Н₁ рецепторов – эндотелий, гладкие мышцы бронхов, нервная система. Активация гистаминовых рецепторов при ОРВИ сопровождается повышением кашлевого рефлекса, бронхоспазмом, спазмом мышц трахеи, расширением сосудов и повышением сосудистой проницаемости, заложенностью носа и прочее Ренгалин® оказывает модулирующее (регулирующее) влияние именно на эту группу рецепторов, что способствует противокашлевому, противовоспалительному, включая противоотечное, и бронхолитическому действию. Релиз-активные антитела к гистамину посредством модулирующего воздействия на гистаминовые рецепторы уменьшают сосудистую проницаемость, гиперпродукцию слизи и гистаминолиберацию, тем самым снижая отек слизистой оболочки. Также в экспериментальных исследованиях доказана способность релиз-активных антител к гистамину снижать выработку аллерген-специфических антител – IgE, IgG1 в условиях экспериментальной бронхиальной астмы, что значимо для коррекции кашля при ОРВИ на фонеотягощенного аллергоанамнеза [2].

Опиатные (опиоидные) рецепторы – разновидность рецепторов нервной системы, относящихся к семейству G-белков. Их основная функция в организме – регуляция болевых ощущений. Опиатная система в норме находится в состоянии относительного «покоя», активируется в ответ на нарушение гомеостаза. В настоящее время различают четыре основные группы опиоидных рецепторов: μ - (мю), δ - (дельта), κ - (каппа) и ноцицептиновые (ORL1) рецепторы. Они связываются как с эндогенными (вырабатываемые в организме), так и с экзогенными (поступающими извне) опиоидными лигандами. Опиатные рецепторы широко распространены в головном, спинном мозге, в основном на пресинаптической мембране, в симпатических ганглиях, а также в других органах. Опиатные рецепторы занимают важное место в патоген-

етическом звене развития кашля. В кашлевом центре, расположенном в продолговатом мозге, отмечается высокая концентрация данных рецепторов. Их активация сопряжена с развитием кашля, а также болевого синдрома, который часто сопровождает кашель. Ренгалин® за счет модулирующего действия на реакции взаимодействия эндогенных опиатов (например, энкефалинов, динорфинов) с опиатными рецепторами снижает возбудимость кашлевого центра в продолговатом мозге и понижает порог возбуждения ирритантных рецепторов дыхательных путей.

Таким образом, сегодня в распоряжении клиницистов появился инновационный лекарственный препарат для комплексного лечения любого вида кашля с оптимальным набором свойств, необходимых для успешной борьбы с ним.

Как известно, на сегодняшний день специфической профилактики ОРВИ, за исключением гриппа, не существует. Вакцинация проводится только в отношении гриппа и состав вакцин зависит от сезона и основан на рекомендациях ВОЗ. Для острых респираторных вирусных инфекций специфическая профилактика не разработана. К современным лекарственным средствам для неспецифической профилактики ОРВИ, успешно сочетающим в себе как противовирусное, так и иммуномодулирующее действие, относится релиз-активный препарат на основе антител к ИФН- γ человека – Анаферон Детский® (Анаферон Д®), относящийся одновременно к фармакологическим группам противовирусных и иммуномодулирующих средств [2, 5].

В основе профилактических и лечебных эффектов Анаферон Д® лежит его прямое влияние на конформацию молекул ИФН- γ и рецептора к ИФН- γ , приводящее к повышению их функциональной активности. При этом вне контакта с вирусной инфекцией (при профилактическом приеме) препарат активирует пороговые количества молекул ИФН- γ (производятся иммунокомпетентными клетками организма даже в здоровом состоянии),

а также рецепторы к ИФН- γ . Активированные молекулы и рецепторы полноценно выполняют свои базовые биологические функции и повышают готовность организма к ответу на инфекцию, что и объясняет способность Анаферона Д® предотвращать развитие ОРВИ.

Когда вирус, являющийся природным индуктором ИФН, попадает в организм, то он запускает активную продукцию ИФН. Лечебное применение препарата в это время обеспечивает усиление продукции и рецепции ИФН- γ . Лечебный вклад становится заметным вследствие того, что намного большее количество активированных молекул ИФН- γ быстрее связывается с активированными рецепторами и успешнее реализует свои биологические функции. По мере элиминации вируса, организм вследствие включения естественных регуляторных механизмов перестает активно продуцировать ИФН. В этот период эффекты Анаферона Д® вновь начинают проявляться в виде сохранения и повышения готовности организма к ответу на вирус (способность клеток к продукции ИФН в случае развития супер- или реинфекции). Такое физиологичное действие препарата не предполагает развитие гиперстимуляции и ее последствий, а также предотвращает формирования гипореактивности системы ИФН.

Следует отметить, что Анаферон Д® обладает высоким уровнем безопасности за счет избирательности воздействия на продукцию и рецепцию ИФН. Такое влияние препарата обеспечивает функционирование иммунной системы на уровне, максимально близком к физиологическому, и позволяет

избежать нежелательных реакций, связанных с гиперстимуляцией интерфероногенеза [2].

Результаты многочисленных исследований, которые были проведены в последнее десятилетие, показывают, что Анаферон Д® обладает лечебной и профилактической эффективностью при гриппе и других ОРВИ у детей, в том числе первого года жизни [1]. В ходе клинических исследований показано положительное действие Анаферона Д® в условиях вирусной инфекции на интерфероновый статус, на содержание в периферической крови лимфоцитов различных субпопуляций, на выработку секреторного IgA слизистыми и на содержание IgE в сыворотке крови. Отдельно следует подчеркнуть способность Анаферона Д® избирательно влиять на вирус-индуцированную продукцию ИФН, сохранять к моменту выздоровления и повышать на фоне профилактического приема способность клеток к продукции ИФН при повторном контакте с вирусами-возбудителями [3]. Высокая безопасность, подтвержденная многолетними наблюдениями, отсутствие серьезных противопоказаний и способность препарата сокращать количество бактериальных осложнений позволяет эффективно применять Анаферон Д® в лечении вирусных инфекций у детей со вторичными иммунодефицитными состояниями. Важной является возможность использования Анаферона Д® для профилактики ОРВИ и обострений при atopических заболеваниях, туберкулезе и ВИЧ-инфекции. Анаферон Д® не вызывает привыкания, что позволяет его использовать для лечения детей, склонных к частым респираторным инфекциями [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков, И. К. Применение релиз-активных препаратов на основе антител к интерферону гамма в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей / И. К. Волков, Н. А. Геппе // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 5. – С. 10–16.
2. Клиническая эффективность иммунотропной терапии анафероном у больных с изолированной хронической обструктивной болезнью легких и ее сочетанием с бронхиальной астмой / В. И. Петров [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1. – С. 21–23.

3. Николаева И. В. Эргоферон в терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей / И. В. Николаева // Детские инфекции. – 2014. – № 3. – С. 45–50.

4. Оценка эффективности повторных пробиотических и лечебных курсов анаферона детского для разработки рациональных схем применения при ОРВИ у детей / А. Л. Заплатников [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2010. – № 4. – С. 47–52.

5. Петров, В. И. Алгоритм назначения иммуностропной терапии у больных с изолированной хронической обструктивной болезнью легких и ее сочетании с бронхиальной астмой / В. И. Петров, Н. В. Малюжинская, О. В. Полякова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2 (50). – С. 42–44.

6. Ренгалин – новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования / Н. А. Геппе [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – Т. 7–8, № 59. – С. 16–24.

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ 1-ГО И 2-ГО ТИПОВ У ДЕТЕЙ: ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Л. В. Крамарь, О. А. Карпухина, Ю. О. Хлынина, М. Д. Бураева, К. О. Каплунов

Кафедра детских инфекционных болезней ВолгГМУ

Интерес к герпетическим вирусам в последние годы неуклонно возрастает. В общей структуре инфекционной патологии герпесвирусные инфекции составляют до 15 % среди всех вирусных заболеваний, приводящих к летальному исходу, и занимают второе место после острых респираторных вирусных инфекций, а также гриппа. Имеются неутешительные данные, что к пятилетнему возрасту вирусами герпеса инфицировано около 60,0 % детей, а к 15 годам – почти 90,0 % детей и подростков.

В настоящее время известно 8 антигенных серотипов, патогенных для человека – это вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), ветряной оспы-опоясывающего лишая (VHZ), цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барр, вирусы герпеса человека 6-, 7- и 8-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8).

Известно, что все герпесвирусы поражают клетки крови – эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, формируя нестерильный иммунитет. Как и при других хронических заболеваниях, сопровождающихся персистенцией патогенов, при всех герпетических инфекциях развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные

недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Сохраняющиеся в течение всей жизни, иногда в довольно высоких титрах, вируснейтрализующие антитела хотя и препятствуют распространению, но не предупреждают возникновения рецидивов.

Также нельзя забывать, что герпесвирусные инфекции, являясь оппортунистическими по своему патогенезу, в подавляющем большинстве случаев проявляются на фоне выраженных иммунодефицитов и оцениваются как СПИД-индикаторные заболевания.

Принципы лечения герпетической инфекции, обусловленной ВГЧ-1 и ВГЧ-2

Открытые с помощью методов молекулярной биологии механизмы репликации вирусов простого герпеса, а также изучение взаимодействия герпесвирусов с чувствительными клетками позволили создать целый ряд эффективных химиотерапевтических средств, обладающих противогерпетической активностью.

К таким препаратам относятся ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир. *Только они являются средствами с доказанной клинической эффективностью.*