

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕСТНОГО ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Заболевания органов дыхания, по данным ВОЗ, в настоящее время вошли в десятку наиболее часто встречающихся патологий среди населения нашей планеты. При этом в общей структуре патологии органов дыхания заболевания верхних дыхательных путей составляют до 60% [1]. Наряду с противовирусными и иммуностимулирующими лекарственными средствами, составляющими основу современной стратегии лечения гриппа и ОРВИ, важнейшая роль принадлежит препаратам для симптоматического лечения [8]. Большой положительный опыт применения препаратов серебра, подтвержденный многочисленными клиническими испытаниями, свидетельствует об их высокой эффективности и удовлетворительном профиле безопасности в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний носа и верхних дыхательных путей у детей и взрослых.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, лечение, профилактика, средства местного применения, Протаргол.

A.A. KRIVOPALOV, PhD in medicine, V.A. SHATALOV, S.V. SHERVASHIDZE

St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

NEW PROSPECTS FOR LOCAL ETIOTROPIC TREATMENT AND PREVENTION OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

According to the WHO, respiratory diseases today are among the ten most common diseases globally. Respiratory diseases of the upper respiratory tract account for up to 60% in the overall respiratory pathology. [1] In addition to antiviral and immunostimulatory drugs which shape the current strategy for the treatment of influenza and acute respiratory viral infections, the key role also belongs to symptomatic therapy. [8] Substantial positive experience with silver-based medications confirmed by numerous clinical studies demonstrates their high efficacy and satisfactory safety profile in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the nose and upper respiratory tract in children and adults.

Keywords: acute respiratory viral infections, treatment, prevention, topical agents, Protargol.

В нашей стране, согласно опубликованной статистической информации Минздрава России, общая заболеваемость при патологии органов дыхания в настоящее время находится на первом (в ряде субъектов – на втором) месте. За период с 2010 по 2016 г. зафиксирован рост первичной заболеваемости при патологии органов дыхания как взрослого, так и детского населения [2].

Эпидемии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) возникают ежегодно и поражают до 15% населения земного шара. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей являются причиной самого большого экономического ущерба от всех инфекционных заболеваний в мире. В Российской Федерации ежегодно регистрируется до 50 млн инфекционных заболеваний, из них до 90% – ОРВИ [2]. До 90% всей инфекционной заболеваемости в детской практике составляют ОРВИ, при этом лечение данных заболеваний занимает до 80% всей деятельности участкового педиатра. Количество заболевших детей в 4 раза превышает количество взрослых пациентов [3]. Во взрослой практике на долю ОРВИ приходится до 25–30% всех случаев временной нетрудоспособности.

Стойкая высокая заболеваемость ОРВИ обусловлена многообразием этиологических факторов. Известно более 200 штаммов вирусов – возбудителей гриппа и ОРВИ: аденовирусы, риновирусы, реовирусы, РС-вирусы и др. При этом отмечается высокая изменчивость вирусов и тропность их к зонам поражения респираторного тракта: риновирусы, которых около 100 штаммов, – наиболее частая причина острых инфекционных ринитов [4].

Важнейшим фактором в патогенезе ОРВИ является нарушение неспецифических механизмов защитной функции респираторного эпителия. Первым звеном является оседание вирусов на поверхность носовой слизи, покрывающей эпителий. При недостаточности защитной функции слизистой оболочки носа (лизоцим, муцин, лактоферрин, мукоцилиарный клиренс), клеточных и гуморальных факторов иммунной регуляции происходит фиксация и инвазия вирусов в клетку, запускается процесс репликации инфекционного агента и гибели клетки мерцательного эпителия. Ответом на повреждение является диффузное поражение всех отделов носовой полости с развитием всех классических симптомов воспалительной реакции: сосудистая вазодилатация с резким отеком

слизистой, выраженная экссудация, остановка мукоцилиарного эскалатора, стаз слизи с затоплением и резким сужением носовых ходов, нарушением всех функций полости носа [5].

В клинической картине острого катарального ринита выделяют три стадии, последовательно переходящие одна в другую:

- 1) стадия сухого раздражения;
- 2) стадия серозных выделений;
- 3) стадия слизисто-гнойных выделений (разрешения).

Стадия сухого раздражения продолжается от нескольких часов до 1–2 суток. При риноскопии отмечаются гиперемия и сухость слизистой оболочки носа. На этой стадии среди жалоб преобладают сухость и жжение в носу и глотке, чиханье. Появляются недомогание, головная боль. В последующем при риноскопии слизистая оболочка носа начинает набухать, носовые ходы суживаются, затрудняется носовое дыхание, нарушается обоняние, появляется закрытая гнусавость.

Стадия серозных выделений характеризуется появлением большого количества прозрачной серозной жидкости, которая образуется за счет пропотевания через стенки сосудов слизистой носа и слизистого секрета, который продуцируется бокаловидными клетками.

Стадия слизисто-гнойных выделений развивается на 4–5-й день от начала заболевания. Появление выделений желтовато-зеленоватого цвета связано с добавлением к носовому секрету лейкоцитов, лимфоцитов и отторгнувшегося эпителия. В последующие несколько дней количество секрета уменьшается, постепенно восстанавливается носовое дыхание и обоняние, улучшается общее состояние, и спустя 8–14 дней острый насморк заканчивается [5].

Развитие вторичного иммунодефицитного состояния является неотъемлемой частью клинической картины респираторной вирусной инфекции. На этом фоне возникает высокий риск реализации вирулентных свойств условно-патогенных микроорганизмов, персистирующих на слизистой верхних дыхательных путей, а также грибковой суперинфекции. Возникновение острого воспалительного процесса ЛОР-органов (острые и обострение хронических гнойных риносинуситов, острые средние отиты, обострения хронического тонзиллофарингита), нижних дыхательных путей, ассоциированного с вирусной респираторной инфекцией, фиксируется в достаточно большом проценте случаев. Осложнения ОРВИ довольно многочисленны:

- синдром сегментарного поражения легких, отек легких;
- геморрагическая пневмония;
- абдоминальный синдром;
- менингизм, интоксикационная энцефалопатия;
- геморрагический синдром;
- осложненное течение всех сопутствующих бактериальных инфекций [6].

Ежегодно от осложнений ОРВИ в мире умирают до 4 млн детей в возрасте до 5 лет. В оториноларингологической практике у взрослых пациентов ОРВИ выступили ключевым «пусковым» звеном в этиопатогенезе отогенных и

риносинусогенных гнойно-септических осложнений в 27,3% случаев. Летальность среди пациентов с данной тяжелой ЛОР- и нейрохирургической патологией и с предшествующей клиникой ОРВИ составила 14,6% [7].

Наряду с противовирусными и иммуностимулирующими лекарственными средствами, составляющими основу современной стратегии лечения гриппа и ОРВИ, важнейшая роль принадлежит препаратам для симптоматического лечения [8].

Антисептические свойства серебра и его химических соединений известны со времен Древней Греции и Рима, где использовались серебряные сосуды и монеты для очищения воды. В традиционной медицине начало активного клинического применения препаратов серебра относится к первой половине XX в.

Механизм антисептического действия серебра обусловлен способностью химически связывать скелетные и функциональные протеины бактерий в виде органических сульфидов, а также производить структурные изменения в бактериях при взаимодействии с нуклеиновыми кислотами [9]. Связанные с ДНК ионы серебра блокируют транскрипцию, а связанные с компонентами поверхности клетки прерывают дыхание бактерии и синтез АТФ (аденозинтрифосфата). В экспериментальных работах показано, что активность серебра также связана с «раскручиванием» ДНК клеток [10, 11]. У некоторых бактерий необратимое взаимодействие ионов серебра с цистеиновым остатком в изомеразе фосфоманнозы прерывает синтез стенок клетки, что, в свою очередь, ведет к ее гибели [12]. Ионы серебра подавляют усвоение фосфатов, угнетают функции ДНК, ингибируют трансмембранный транспорт органических и неорганических веществ [13]. Действие иона серебра на микробную клетку происходит в две стадии: 1) адсорбция; 2) активный транспорт иона в клетку. До 90% поглощенных ионов серебра задерживаются в мембране, метаболизм микробной клетки нарушается в результате инактивации ферментов и белков-переносчиков (пермеаз). С помощью электронной микроскопии показано, что под действием ионов серебра происходят морфологические изменения в бактериальных клетках, в результате чего форма клеток искажается, на поверхности появляются пузыри [14].

Препараты серебра обладают значительным противовирусным действием. Л.А. Кульский доказал, что серебро в концентрации 1 мг/л серебра в течение 30 с вызывает полную инактивацию вирусов гриппа штаммов А1, В и мистрис-штамма [15]. Л.В. Григорьева показала, что полная инактивация бактериофага кишечной палочки №163, вирусов Коксаки серотипов А5, А7, А14 достигается концентрациями серебра 0,5–5,0 мг/л [16]. Кроме того, при изучении действия раствора в различных концентрациях на культурах клеток отмечено угнетение репродукции вирусов, вызывающих инфекционный ринотрахеит и вирусную диарею, в концентрации 0,25–0,5% [17].

Доказана эффективность препаратов серебра против грибковых патогенов (*Candida albicans*, *Candida glabrata* и др.), что особенно важно в детской практике. Самый существенный аспект проведенных культуральных иссле-

дований – то, что ионы серебра показали эффективность даже против стойких спор грибов [18].

В нашей стране во второй половине прошлого столетия наиболее широкое распространение получили препараты коллоидного серебра: Колларгол и Протаргол.

Колларгол (Collargolum; син.: Argentum colloidale) представляет собой зеленовато- или синевато-черные пластинки с металлическим блеском, с 70–75%-ным содержанием серебра, растворимые в воде с образованием коллоидного раствора. Применяется наружно в виде 1–2%-ных растворов.

Многочисленные клинические исследования подтвердили эффективность Протаргола в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*

Протаргол (Protargolum; син.: Argentum proteicum) – коричневатый аморфный порошок, легко растворимый в воде, содержит 7–8% серебра. Применяют наружно в виде 1–2%-ных растворов. Протаргол также оказывает вяжущее действие на слизистую носа. В основе этого действия Протаргола лежит образование защитной пленки из альбуминатов, что изменяет поверхностное натяжение слизистой оболочки и приводит к снижению ее чувствительности к инфекционным агентам, а также уменьшает просвет капилляров, тем самым тормозя воспалительные процессы. Это объясняет слабовыраженный сосудосуживающий эффект Протаргола, не вызывающий осложнений в виде медикаментозного ринита при длительном применении [19]. В аптечные прописи Протаргол вошел с 1964 г. в форме 2%-ного раствора. За годы практики он зарекомендовал себя как высокоэффективное средство и снискал самые положительные отзывы специалистов.

Многочисленные клинические исследования подтвердили эффективность Протаргола в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*. Так, в микробиологическом исследовании, проведенном на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, была доказана антимикробная активность *in vitro* протеината серебра в виде 2%-ного водного раствора в отношении основных бактериальных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей: *Staphylococcus spp.* (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. cohnii*), *Streptococcus spp.* (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria spp.* (*Neisseria subflava*), *Burkholderia* [20].

Одним из существенных недостатков Протаргола является необходимость использовать его только свежим. Срок годности с момента приготовления не превышает 30 дней. Это связано с тем, что полученные после приготовления раствора активные ионы серебра постепенно переходят в связанное состояние, теряя свою активность

в качестве окислителей. В настоящее время подавляющее большинство аптек не имеют собственного производственного отдела, что существенно ограничивало применение достаточно эффективного препарата в клинической практике.

В 2013 г. была разработана и запатентована инновационная форма выпуска Протаргола – таблетка для приготовления раствора. Именно она входит в стандартизированный комплект для индивидуального приготовления 2%-ного раствора Протаргол. Способ приготовления 2%-ного раствора предельно прост и доступен каждому: во флакон вливают растворитель, входящий в комплект, добавляют таблетку Протаргол и взбалтывают до полного растворения (8–10 мин), после чего средство готово к применению.

Применение подобной формы Протаргола с активным веществом – протеинатом серебра 200 мг показано на всех стадиях развития клинической картины острой респираторной вирусной инфекции в качестве симптоматической терапии. Перед применением следует нанести небольшое количество средства на локтевой сгиб для выявления индивидуальной непереносимости его компонентов. Следует особенно отметить, что за полувековую практику применения раствора Протаргол не было зафиксировано случаев накопления серебра в организме и развития аргириоза. Противопоказаниями для применения Протаргола являются: беременность и период кормления грудью; индивидуальная непереносимость; аллергические реакции на компоненты лекарства (серебро и белки).


У пациентов с ОРВИ на стадии серозных и густых гнойных выделений перед применением Протаргола следует промыть полость носа изотоническим раствором морской воды, что способствует очищению слизистой оболочки полости носа, повышению двигательной активности ресничек, активизации репаративных процессов в клетках слизистой оболочки носа и нормализации функции ее желез.

При остром инфекционном рините детям младше 6 лет средство Протаргол назначают по 1–2 капли 3 раза в сутки, взрослым и детям старше 6 лет – по 2–3 капли 3 раза в сутки. У детей старше 6 лет и взрослых допустимо использование спрея (по 1 впрыску 3 раза в сутки). Длительность применения при остром процессе обычно составляет 7 дней, при хроническом рините – 14 и более дней. Протаргол хорошо сочетается с лекарственными препаратами, используемыми для комплексной терапии гриппа и ОРВИ [21].

Протаргол показан при профилактике респираторных вирусных инфекций в период эпидемиологического сезона, а также при изменении климатических условий (помещения с кондиционированием воздуха, и/или центральным отоплением), при загрязненном атмосферном воздухе.

Протаргол также может применяться в качестве антисептического средства для промывания полости носа и околоносовых пазух до и после оперативных вмешательств. Может быть использован для проведения гигиенических процедур полости носа у грудных детей.

Таким образом, большой положительный опыт применения препаратов серебра, подкрепленный многочисленными клиническими испытаниями, свидетельствует об их высокой эффективности и удовлетворительном профиле безопасности в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний

носа и верхних дыхательных путей у детей и взрослых. Появление средства, содержащего протеинат серебра в удобной и современной форме, расширило возможность эффективных методов местного этиотропного лечения острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень ВОЗ №310 (июль 2015 г.). ВОЗ. Банк данных Глобальной обсерватории здравоохранения. Available at: <http://www.who.int/gho/database/ru/>.
2. Банк документов. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs>.
3. Крючко Т.А., Кушнерова Т.В., Остапенко В.П., Коленко И.А. Проблемные вопросы амбулаторного ведения детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Современная педиатрия*, 2014, 8(64): 65.
4. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей: практ. рук-во по диагностике и лечению инфекций респираторного тракта; пер. с англ. М.; СПб.: БИНОМ-Невский диалект, 2000.
5. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов. *Вестн. оторинолар.*, 2000, 3: 60-64.
6. Жукова Л. Дифференциальный диагноз, лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций. *Врач*, 2010, 10: 2-6.
7. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Астащенко С.В., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А., Вахрушев С.Г., Пискунов И.С., Пискунов В.С., Тузиков Н.А. Демографические и клинико-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. *Российская оториноларингология*, 2016, 80(1): 48-61.
8. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Власова Н.П. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. *Лечащий врач*, 2013, 1: 52.
9. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза. *РМЖ*, 2006, 14(19): 1386-1389.
10. Trevors J.T. Silver resistance and accumulation in bacteria. *Enzyme Microb Technol*, 1987, 9: 331-333.
11. Batareah KI. Anomaly and correlation of killing in the therapeutic properties of silver (I) chelation with glutamic and tartaric acids. *J Antimicrob Chemother*, 2004 Aug, 54(2): 546-548.
12. Wells TN, Scully P, Paravicini G, Proudfoot AE, Payton MA. Mechanism of irreversible inactivation of phosphomannose isomerases by silver ions and flomazine. *Biochemistry*, 1995, 34(24): 7896-903.
13. Савадян Э.Ш., Мельникова В.М., Беликов Г.П. Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков. *Антибиотики и химиотерапия*, 1989, 11(34): 874-878.
14. Каннер Е.В., Усенко Д.В., Максимов М.Л., Горелова Е.А. Современные подходы к терапии острого ринофарингита у детей. *РМЖ*, 2014, 21: 1541-1543.
15. Кульский П.А. Серебряная вода. К.: Наук. думка, 1987.
16. Григорьева Л.В. Санитарная бактериология и вирусология водоемов. М., Медицина, 1975.
17. Coward JE, Carr HS, Rosenkranz HS. Silver sulfadiazine: effect on the ultrastructure of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1973 May, 3(5): 621-624.
18. Wright JB, Lam K, Hansen D, Burrell RE. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. *Am J Infect Control*, 1999 Aug, 27(4): 344-350.
19. Щербakov А.Б., Корчак Г.И., Сурмашева Е.В., Скороход И.М., Мищенко А.И. Препараты серебра: вчера, сегодня, завтра. *Фармацевт. журн.*, 2006, 5: 45-57.
20. Morrill K, May K, Leek D, Langland N, Jeanne LD, Ventura J, Skubisz C, Scherer S, Lopez E, Crocker E, Peters R, Oertle J, Nguyen K, Just S, Orian M, Humphrey M, Payne D, Jacobs B, Waters R, Langland J. Spectrum of antimicrobial activity associated with ionic colloidal silver. *J Altern Complement Med*, 2013 Mar, 19(3): 224-31. doi: 10.1089/acm.2011.0681/.
21. Сичинава И.В. Протаргол в лечении риносинусита у детей. *РМЖ*, 2015, 23(14): 844-846.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru