

Перспективы поиска средств неспецифической профилактики инфекции COVID-19

Д.В. Усенко, <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>, dusenko@rambler.ru

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3, лит. А

Резюме

В условиях продолжающейся пандемии вируса SARS-CoV-2 и появления его новых геновариантов наряду с актуальностью решения вопроса вакцинации населения возрастает значимость неспецифической профилактики, которая призвана снизить вирусную нагрузку на организм и замедлить скорость распространения вируса. Имеющиеся на сегодняшний день исследования и опыт применения антисептических препаратов или их комбинаций с антимикробным пептидом лизоцимом могут использоваться в этих целях. В условиях дефицита лизоцима беспрепятственное накопление негидролизованного субстрата, являющегося постоянным источником аутоантигенов, сопровождается нарушениями иммунитета, метаболического и тканевого гомеостаза. Анализ сравнительного исследования разных групп антисептиков показал высокую вирулицидную эффективность цетилпиридиния хлорида. Цетилпиридиния хлорид оказывает электростатическое действие на липиды вирусной оболочки, вызывая их агрегацию и растворение, что приводит к нарушению целостности оболочки вируса, его взаимодействия с эпителиальными клетками слизистой оболочки и проникновения в клетки-мишени, оказывая прямое вирулицидное действие на SARS-CoV-2. Важным фактором врожденного мукозального иммунитета является лизоцим, он обладает противовирусным, антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием, нормализует микробиоценоз, восстанавливает активность иммунной системы, повышает барьерную функцию слизистой оболочки. Комбинация цетилпиридиния хлорида и лизоцима гидрохлорида оказывает двойной противовирусный эффект, снижая вирусную нагрузку на организм и расширяя возможности контроля над распространением SARS-CoV-2 как от больных в продромальном периоде заболевания или с его клиническими проявлениями, так и от бессимптомных носителей с подтвержденным статусом инфекции COVID-19.

Ключевые слова: неспецифическая профилактика, COVID-19, SARS-CoV-2, вирусная нагрузка, ИНФ- α , повидон-йод, хлоргексидин, цетилпиридиния хлорид, лизоцима гидрохлорид

Для цитирования: Усенко Д.В. Перспективы поиска средств неспецифической профилактики инфекции COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(6):36–42. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-36-42>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for finding means of non-specific prevention of COVID-19 infection

Denis V. Usenko, <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>, dusenko@rambler.ru

Central Research Institute of Epidemiology; 3, letter A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

Abstract

With the ongoing pandemic of the SARS-CoV-2 virus and the emergence of its new genovariants, along with the relevance of addressing the issue of vaccination of the population, the importance of non-specific prophylaxis, which is designed to reduce the viral load on the body and slow down the rate of virus spread, is increasing. The currently available research and experience in the use of antiseptic drugs or their combinations with the antimicrobial peptide lysozyme can be used for this purpose. Currently available research and experience in the use of antiseptic drugs or their combinations with the antimicrobial peptide lysozyme can be used for this purpose. Under conditions of lysozyme deficiency unhindered accumulation of non-hydrolyzed substrate, which is a constant source of autoantigens, is accompanied by immunity, metabolic and tissue homeostasis disorders. Analysis of a comparative study of different groups of antiseptics showed high virulicidal efficacy of cetylpyridinium chloride. Cetylpyridinium chloride has an electrostatic effect on viral membrane lipids, causing their aggregation and dissolution, which leads to disruption of the integrity of the virus membrane, its interaction with mucosal epithelial cells and penetration into target cells, having a direct virulicide effect on SARS-CoV-2. An important factor of innate mucosal immunity is lysozyme, it has antiviral, antibacterial, antifungal and anti-inflammatory effects, normalizes microbio-cenosis, restores immune system activity, increases mucosal barrier function. The combination of cetylpyridinium chloride and lysozyme hydrochloride has a dual antiviral effect, reducing the viral load on the body and enhancing the ability to control the spread of SARS-CoV-2 both from patients in the prodromal period of the disease or with its clinical manifestations, and from asymptomatic carriers with confirmed COVID-19 infection status.

Keywords: non-specific prophylaxis, COVID-19, SARS-CoV-2, viral load (VL), INF- α , povidone-iodine, chlorhexidine, cetylpyridinium chloride, lysozyme hydrochloride

ВВЕДЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19, которая продолжается уже более двух лет, а также принимая во внимание рост усталости населения от многофакторных ограничений, страх и недопонимание эффективности имеющихся средств индивидуальной защиты (СИЗ), появление новых мутировавших штаммов, в т. ч. вируса SARS-CoV-2, особую актуальность приобретает как использование уже зарекомендовавших себя методов специфической и неспецифической профилактики инфекции COVID-19, так и поиск новых средств, способов, методов профилактики и терапии.

Несмотря на увеличение количества привитых и переболевших COVID-19, риск инфицирования, в т. ч. повторного, новыми вариантами SARS-CoV-2 сохраняется. Появление в циркуляции штамма Омикрон продемонстрировало возможность резкого увеличения контагиозности, что будет определять новые «рекорды» показателей заболеваемости населения при определенном снижении его вирулентности. Однако не исключается появление мутаций, которые могут привести к снижению его контагиозности. Это покажет динамика эпидемического процесса в ближайшие 6–8 мес.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА COVID-19 ТРЕБУЮТ ПОИСКА НОВЫХ СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ ОТ ИНФЕКЦИИ

Особенностью течения эпидемического процесса COVID-19 является наличие ниш, где циркулирует вирус SARS-CoV-2 вне его пандемических волн. Это бессимптомные носители и выделители вируса, существенную долю которых составляют дети. Бессимптомные носители могут выделять вирус до 2–3 мес., а некоторые и до 6 мес. [1]. Являются ли они источниками инфекции? Скорее всего да, как и больные, находящиеся в продромальном периоде. В разных возрастных группах населения бессимптомное носительство в среднем может составлять 1–3% [1]. Кроме того, существуют «суперинфекторы», т. е. люди, которые при дыхании, разговоре, чихании, кашле выделяют очень большие концентрации вируса вследствие высокой его репликации в полости рта, носоглотке и ротоглотке. Не стоит забывать, что инфекция COVID-19 существует одновременно с другими ОРВИ: дети и взрослые могут являться носителями и бессимптомными выделителями не только SARS-CoV-2, но и др. вирусных респираторных инфекций. Так, процент здоровых носителей при риновирусной инфекции у детей в той же группе составляет от 10 до 15% вне эпидемического подъема и достигает 30% при активизации эпидемического процесса [1]. У взрослых пациентов частота риновирусной инфекции меньше и менее зависима от сезона, но все равно достигает 8–10% [1].

Говоря о профилактике распространения SARS-CoV-2 и учитывая особенности течения эпидемического процесса, не менее важно принимать во внимание механизмы внедрения и репликации SARS-CoV-2. Известно, что рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ, англ. ACE-2), с помощью которых вирус SARS-CoV-2 прикрепляется к клетке, находятся в эпителии протоков слюнных желез, слизистой полости рта, особенно языка, эпителии дыхательных путей, эпителиоцитах тонкого и толстого кишечника. Места первичной репликации вируса на рецепторах языка определяют такую симптоматику, как нарушение вкуса, а его прикрепление и репликация на рецепторах твердого и мягкого неба и полости носа приводят к нарушениям обоняния. При разговоре, чихании и кашле инфицированный человек выделяет в окружающую среду на несколько метров вокруг себя мелкодисперсный аэрозоль из капель слюны и слущенных эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта и носоглотки, содержащих вирусные частицы. Вирус может ограничиться репликацией в эпителии без дальнейшего распространения в дыхательные пути, может выделяться со слюной без клинических проявлений (бессимптомное носительство), а может и преодолевать места первичного прикрепления и диссеминировать в организме с развитием системного сосудистого воспаления. По данным исследований, доля бессимптомных выделителей существенно изменяется в зависимости от циркулирующего варианта коронавируса: во время 1-й эпидемической волны было 30% бессимптомных носителей, в период активной циркуляции варианта дельта-штамма – 8–10% [1].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

В настоящее время нет сомнений в безальтернативности вакцинопрофилактики как наиболее эффективного метода специфической профилактики SARS-CoV-2. Однако не менее важной представляется неспецифическая профилактика инфекции COVID-19. Профилактика вирусных респираторных инфекций и распространения вируса SARS-CoV-2 в настоящее время, согласно действующим временным методическим рекомендациям МЗ РФ [2], включает следующие направления:

1. Ранняя изоляция больных и контактных лиц, своевременное разобщение групп риска, изоляция непривитых лиц.

2. Применение средств индивидуальной защиты (СИЗ). Несмотря на противоречивые данные о пользе использования средств индивидуальной защиты (СИЗ), практика показала, что их массовое применение в общественных местах в начале эпидемии в разы снизило заболеваемость в России в сравнении с Европой, Америкой и Азией и позво-

лило выиграть время до появления специализированной помощи в стационарах и госпиталях. Уменьшилось как количество заболевших COVID-19, так и пациентов с сезонными острыми респираторными и кишечными инфекциями. Так, например, количество ротавирусной инфекции сократилось в 3 раза в 2020–2021 гг. Контролируемые исследования С.Б. Яцышиной и др. на большой выборке (десять тысяч чел.) показали, что использование средств индивидуальной защиты – всех СИЗ или сочетания маски с др. средствами защиты (перчатки, экран, средства дезинфекции) – двукратно снизило риски заражения [1]. Для самого человека, который не знает о своем статусе, это дает определенную уверенность, что он не станет переносчиком и распространителем вируса.

3. Медикаментозная профилактика, затрагивающая как профилактику здоровых лиц и лиц группы риска, так и постконтактную профилактику (табл. 1).

Медикаментозная профилактика препаратами группы интерферона, с одной стороны, способствует барьерной функции, а с другой – оказывает иммуномодулирующее действие и раннее противовирусное действие при контакте с больными. Препараты интерферона взаимодействуют с клетками эпителия дыхательных путей и лимфоцитами, подготавливая эти клетки к более быстрому ответу на проникновение в них вируса выработкой внутриклеточных противовирусных белков. Они применяются при контакте, при выходе в коллективы, в общественные места.

ПОИСК НОВЫХ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ

С целью снижения растущих темпов распространения COVID-19 требуется поиск других групп препаратов для медикаментозной профилактики. Перспективными в решении данной проблемы могут оказаться местные антисептики, антимикробные пептиды, в частности препараты, содержащие лизоцим или местные антисептики в сочетании с антимикробными пептидами, которые снижают вирусную нагрузку, а значит, и скорость передачи вируса.

При анализе литературы наиболее часто применяемые оказались антисептики повидон-йода, цетилпиридиния хлорид и хлоргексидин, а также комбинации местных антисептиков с естественными антимикробными пептидами слизистых оболочек. Рассмотрим их с точки зрения возможности применения на практике: вирулицидное действие, в т. ч. активность против вируса SARS-CoV-2, антибактериальное действие, влияние на мукозальный иммунитет, безопасность и длительность применения.

Повидон-йод

Повидон-йод (ПЙ) – комплекс йода с поливинилпирролидоном, который является антисептиком широкого спектра действия, эффективен против бактерий, грибов, простейших, вирусов. ПЙ высвобождает йод, который дестабилизирует липидную оболочку, лизирует спайковые белки, необратимо повреждает вирус, окисляя нуклеиновые кислоты и разрушая нуклеопротеины вирусных частиц, уменьшает воспаление, снижая уровень свободных радикалов. Данные исследований *in vitro* подтвер-

● **Таблица 1.** Схема медикаментозной профилактики COVID-19 согласно действующим временным методическим рекомендациям МЗ РФ

● **Table 1.** Scheme of COVID-19 drug prophylaxis according to current Ministry of Health of the Russian Federation interim guidelines

Группа	Рекомендованная схема*
Здоровые лица и лица из группы риска (старше 60 лет или с сопутствующими хроническими заболеваниями)	ИНФ-α (назальные формы)** в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь) или Умифеновир по 200 мг 2 раза в нед. в течение 3 нед.
Постконтактная профилактика у лиц при единичном контакте с подтвержденным случаем COVID-19, включая медицинских работников	ИНФ-α (назальные формы)** в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь) + Умифеновир по 200 мг 1 раз в день в течение 10–14 дней

* при необходимости профилактические курсы повторяют; ** беременным назначают только рекомбинантный ИНФ-α2b

ждают, что ПЙ в культуре клеток в течение 15 сек активно подавляет размножение различных респираторных вирусов. Это было продемонстрировано относительно коронавируса, вызвавшего вспышки тяжелого острого респираторного синдрома SARS в 2003 г. и ближневосточного респираторного синдрома MERS в 2012 г., когда их инфекционность снижалась до неопределяемого уровня при обработке культур в течение 1–2 мин [3–6]. 6 исследований *in vitro* подтвердили выраженный вирулицидный эффект жидкости для полоскания полости рта, содержащей PVP-1 против инфекции SARS-CoV-2. В течение 30–120 сек инкубации с 5%-м ПЙ было инактивировано 99,9% вирусных частиц [7]. J.S. Pelletier et al. продемонстрировали, что при 60-секундной инкубации культуры клеток в 1–3% ПЙ жидкости для промывания полости рта инактивировалось 99,99% вирусных частиц SARS-CoV-2, что эквивалентно 70% этанолу при тех же условиях инкубации [8]. Аналогичные результаты повторялись и в других исследованиях. Известные лекарственные формы препарата: назальные спреи 0,23–10%, жидкость для полоскания полости рта. Стоматологи и отоларингологи используют аппликацию этих лекарственных форм в полость рта или носа у пациентов с неизвестным статусом по SARS-CoV-2 для того, чтобы подавить на какой-то период жизненную активность вирусных частиц, потому что несмотря на масочный режим, близкий контакт может способствовать их инфицированию. Разведение слюны, ингибирующие факторы микробной и вирусной среды в ротоглотке могут значительно менять результат. Однако клинический опыт применения повидон-йода у больных SARS-CoV-2 не показал достоверной эффективности. Так, 1%-й ПЙ для полоскания применялся в сочетании с назальным спреем ПЙ в течение 5 дней 4 раза в день у пациентов с подтвержденными легкой формой COVID-19 или бессимптомным носительством вируса [9]. В сравнении с группой пациентов, получавших обработку изотоническим назальным спреем (группа плацебо), было установлено, что нет достоверных различий между этими

двумя группами по скорости клиренса вирусных частиц (снижения выделения цельных вирусных частиц) в слюне и в полости рта. [9]. Раствор антисептика не оказал значительного влияния на снижение вирусной нагрузки, что поставило под сомнение вопрос о достаточности эффективного влияния ПИ на вирусную инфекцию у больных с COVID-19. У 42% пациентов, получавших лечение ПИ, была отмечена дисфункция щитовидной железы, которая спонтанно разрешилась через 7–12 дней [9]. В ответ на применение препаратов с $\geq 1\%$ -м ПИ могут развиваться аллергические реакции и контактный дерматит, а 4–5%-й ПИ *in vitro* токсичен для кератиноцитов и эпителиоцитов дыхательных путей человека [3–6]. Остался неизученным вопрос об использовании растворов ПИ у пациентов с подтвержденным статусом инфекции COVID-19.

Хлоргексидин

Хлоргексидин (ХГ) – катионное соединение бигуанида, которое проявляет широкий спектр антимикробной активности и может влиять на жизненный цикл вирусов. Вирулицидный механизм соединения полностью не ясен, предположительно, он связан с взаимодействием с вирусной оболочкой. В целом некоторые изменения были отмечены в отношении пролиферации вирусов и бактерий. Однако относительно ХГ повторяемость его эффекта в контролируемых исследованиях была невысокой. Концентрации ХГ в жидкостях для полоскания составляют от 0,12 до 0,2%. T.L. Meister et al. показали, что 30-секундная инкубация с 0,2% раствором ХГ незначительно снизила концентрацию вируса SARS-CoV-2 (70–90%, $< \lg_{10}$ снижение) [10]. K. Davies et al. подтвердили подобные результаты уже с 1-минутным периодом инкубации [11]. A. Komine et al. показали, что 30-секундная инкубация в 0,12% ХГ приводит к уменьшению концентрации вируса только на 42,5% [12]. При увеличении инкубационного периода до 10 мин K. Steinhauer et al. продемонстрировали, что 0,1–0,2% ХГ могут инактивировать $< 90\%$ ($< 1 \log_{10}$ снижение) SARS-CoV-2, т. е. отмечалось снижение вирусной нагрузки от 70 до 90%, но в ряде ситуаций его эффективность была не выше 40% [13]. Доказательства действия растворов ХГ против вируса SARS-CoV-2 в исследованиях *in vitro* и его влияние на жизненный цикл вирусов являются спорными. Основные побочные эффекты ХГ включают гиперпигментацию зубов, образование наддесневого камня, изменение вкуса. Интересно контролируемое сравнительное исследование в двух когортах пациентов с отсутствием симптомов и с выделением вируса SARS-CoV-2. В 1-й группе проводилось только полоскание полости рта раствором ХГ, во 2-й – полоскание в сочетании с орошением задней стенки глотки в течение 4 дней. Во 2-й когорте частота элиминации вируса повышалась с 62 до 86% [14].

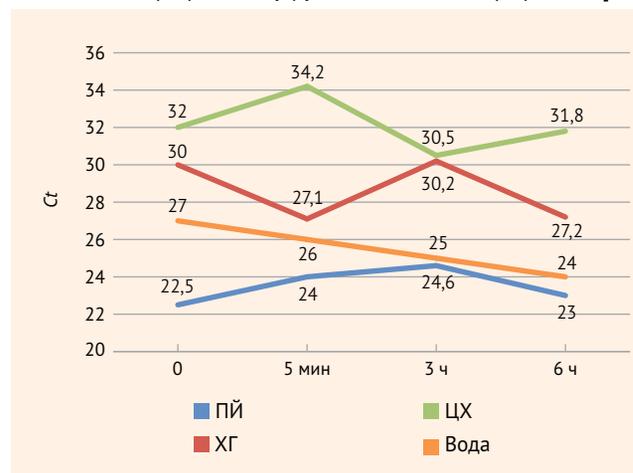
Цетилпиридиния хлорид

Цетилпиридиния хлорид (ЦХ) – местный антисептик, один из наиболее изученных препаратов, который часто применяется в повседневной практике при воспали-

тельных заболеваниях полости рта и глотки, ассоциированных с бактериями, вирусами и грибами. Цетилпиридиния хлорид оказывает электростатическое действие на липиды вирусной оболочки, вызывая их агрегацию и растворение, что приводит к нарушению целостности оболочки вируса, его взаимодействия с эпителиальными клетками слизистой оболочки и проникновения в клетки-мишени, оказывая прямое вирулицидное действие на SARS-CoV-2. В трех исследованиях *in vitro* был подтвержден вирулицидный эффект жидкости для полоскания полости рта, содержащей 0,04–0,075% раствор ЦХ. 20–30-секундная инкубация в культуре клеток приводила к инаktivации $\geq 99,99\%$ вируса SARS-CoV-2 [15]. Исследование активности ЦХ на варианты D614G и Alpha CoV-2 вирусов продемонстрировало, что при 30-секундной инкубации с 2 мМ (0,07%) ЦХ в присутствии стерилизованной слюны он все еще инаktivировал $\geq 99,9\%$ вирусных частиц при соотношении разведения 1:10 [16]. Данные клинических исследований также подтверждают эффективность растворов ЦХ в отношении инфекции COVID-19.

Некоторую ясность в вопросе сравнения эффективности перечисленных антисептиков относительно их вирулицидной активности к SARS-CoV-2 внесло рандомизированное контрольное исследование ученых из Сингапура у пациентов с COVID-19, в котором сравнивалась эффективность ополаскивателей полости рта: повидон-йода, хлоргексидина, цетилпиридиния хлорида и плацебо (полоскание водой). Спустя 3 ч после обработки для первых двух ополаскивателей не было отмечено значимого повышения порога цикла детекции SARS-CoV-2, что свидетельствует об отсутствии элиминации вируса в отличие от ЦХ, обработка полости рта которым привела к значимому снижению концентрации вируса в слюне этих пациентов (*p* < 0,05). Достоверная разница получена спустя 5 мин и 6 ч после обработки в пользу ополаскивателя ХГ относи-

- **Рисунок.** Профиль порога цикла (Ct) SARS-CoV-2 в слюне пациентов, получивших полоскания повидон-йодом (ПИ), хлоргексидином (ХГ) и цетилпиридиния хлоридом (ЦХ)
- **Figure.** Profile of the cycle threshold (Ct) of SARS-CoV-2 in the saliva of patients who received povidone-iodine (PI), chlorhexidine (CH) and cetylpyridinium chloride (CC) rinses [13]



тельно группы плацебо (вода) [17]. Это подтверждает более высокую вероятность снижения вирусной нагрузки в клинической практике при использовании ЦХ.

Лизоцим

Лизоцим – протеолитический фермент, который обнаруживается в большинстве клеток, в секретах, в тканях. Он обладает уникальным действием, из которого можно выделить его противомикробную (противовирусную), антибактериальную и противогрибковую активность. Лизоцим проявляет противовирусную активность через свои катионные пептиды. Противовирусное действие также заключается во влиянии на экспрессию рецептора ACE2. Он блокирует проникновение вируса в клетку путем связывания с клеточными рецепторами, связывает нуклеиновые кислоты, подавляет индуцированное вирусом слияние клеток, влияет на передачу сигналов клеток, включая путь NF-κB, тем самым снижает восприимчивость к инфекции. Лизоцим оказывает иммуномодулирующее влияние: в результате мурамидазной активности фермент обеспечивает уровень мурамилпептидов, известных как стимуляторы ключевых врожденных механизмов защиты от патогенных микроорганизмов [18]. Присутствуя в бактериальных фагосомах, он активирует провоспалительные реакции нейтрофилов и макрофагов, снижает хемотаксис нейтрофилов, подавляет выработку макрофагами TNF-α и IL-6, тем самым контролируя провоспалительную активность. Дополняя ингибирующую активность АПФ, лизоцим нарушает связывание пептидогликанов. Фермент оказывает также антиоксидантное действие. Пероральное введение лизоцима на животных моделях и в исследованиях на людях показывает его способность ограничивать системное воспаление, что приводит к уменьшению иммунной патологии, уменьшает активность патогенных и условно-патогенных бактерий, препятствуя их репликации, адгезии и формированию биопленок [19].

Выходя по своему действию за рамки биологического фермента, лизоцим оказывает в организме и вирулицидное действие. Он может подавлять адгезию вируса SARS-CoV-2 к ACE2-рецептору на эпителиальных клетках. Когда вирус SARS-CoV-2 повреждает целостность гемато-пульмонального барьера, образующиеся в результате мукополисахариды поврежденных клеток эндотелиального слоя капиллярной сети становятся аутоантигенами. Достаточное количество лизоцима во внутриклеточных лизосомах обеспечивает инактивацию образовавшихся аутоантигенов путем фермент-субстратного взаимодействия с мукополисахаридами, входящими в состав оболочек вирусов, находящихся в клетках. Инфицированная вирусом SARS-CoV-2 клетка наполнена аутоантигенами. Лизоцим разрушает измененные белки, на которые формируется мощный аутоиммунный ответ. При этом лизосомы ответственны и за гидролиз, и за утилизацию продуктов их расщепления. В этом случае внедрение SARS-CoV-2 может ограничиваться бессимптомным взаимодействием с клетками [20]. В условиях дефицита лизоцима беспрепятственное накопление негидролизованного субстрата, являющегося постоянным источником аутоан-

тигенов, сопровождается нарушениями иммунитета, метаболического и тканевого гомеостаза. Воспалительно-дистрофические изменения эндотелиального слоя капиллярной сети в короткие сроки приводят к манифестации системного поражения с нарушением структуры и жизненно важных функций всех органов и систем организма. Таким образом, усиленная аутоиммунная реакция на свои аутоантигены может нарастать как в эпителии респираторного тракта, так и в эндотелии капиллярной сети малого круга кровообращения с развитием гипервоспалительной реакции, нарушением гемостаза и тромбозом [20]. Согласно наблюдениям большие когорты детей имеют низкий уровень продукции лизоцима, что, с одной стороны, может быть связано с незрелостью иммунной системы и местного иммунитета в детском возрасте, а с другой – может происходить по причине того, что лизоцим может разрушаться активностью патогенной микрофлоры [21]. Многие пациенты имеют хроническую патологию (аденоидиты, тонзиллиты), что обуславливает у них низкий уровень этого фермента.

СОВРЕМЕННЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЛИЗОЦИМА И ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДА

В Федеральном научном центре исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН была проведена оценка вирулицидной активности препарата Лизобакт КОМПЛИТ® спрей (лидокаина гидрохлорид + цетилпиридиния хлорид + лизоцима гидрохлорид) в отношении самого вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток *Vero*. Исходная концентрация препарата многократно (в 1090 раз) превышала минимальную необходимую концентрацию, подавляющую репликацию вируса на 50% [21]. В серии из 8 двукратных разведений препарата Лизобакт КОМПЛИТ® с добавлением стандартизированной дозы ПИК 35 вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток *Vero* разведение до 1:1090 репродукция вируса подавлялась на 50% [22]. Препарат Лизобакт КОМПЛИТ® в меньших степенях разведения вызывал гибель вируса SARS-CoV-2 и полностью подавлял его цитопатическое действие (гибель клеток), определяемое при помощи инвертированного микроскопа. Комбинация антисептических компонентов препарата (цетилпиридиния хлорид и лизоцима гидрохлорид) обуславливает усиление его противовирусной и противомикробной активности. Препарат Лизобакт КОМПЛИТ® спрей хорошо переносится и разрешен к применению с 18 лет. Препарат Лизобакт® в таблетках (лизоцима гидрохлорид + пиридоксина хлорид) для рассасывания применяется у детей от 3 лет, опыт его использования насчитывает десятки лет. В РФ он применяется с 2008 г. в терапии острых тонзиллитов у детей. В исследовании Г.Н. Никифоровой и др. отмечено иммуномодулирующее и противовирусное действия лизоцима, входящего в состав препарата Лизобакт® в таблетках (лизоцима гидрохлорид + пиридоксина хлорид), а также быстрое купирование воспаления, боли и першения в ротоглотке, симптомов, которые часто наблюдаются при инфекциях дельта-штамма и омикрон-

штамма SARS-CoV-2. Раннее подключение препарата Лизобакт® к терапии острого тонзиллофарингита на 77% снижает вероятность суперинфекции вторичной бактериальной микрофлорой вследствие восстановления микробиоценоза слизистой оболочки и мукозального иммунитета [23]. Иммуномодулирующее действие препарата Лизобакт® было подтверждено в исследованиях, проведенных в 2009 г., когда в группе детей с рекуррентными респираторными инфекциями была выявлена различная стартовая продукция секреторного иммуноглобулина А (slg А). Было показано, что нарушения микробиоценоза полости рта при острых респираторных вирусных инфекциях может сопровождаться избыточной стимуляцией мукозального иммунитета: у этой группы детей обнаружены титры slg А, превышающие норму в 5 раз (табл. 2). У другой группы пациентов со сформировавшимися хроническими очагами инфекции (рецидивирующим тонзиллитом и аденоидитом) была отмечена сниженная продукция со следовыми уровнями slg А, свидетельствующая о неполноценности иммунного барьера слизистой оболочки дыхательных путей. На фоне применения препарата Лизобакт® продукция slg А в слюне восстанавливалась: она повышалась в группе со сниженным уровнем или понижалась в группе с избыточным уровнем к 7 дню от начала терапии препаратом [18, 21, 24]. Нормализация микробиоценоза слизистых оболочек ротоглотки за счет противовирусного и антибактериального действия препарата Лизобакт® приводила к восстановлению активности иммунной системы, повышению барьерной функции слизистой оболочки. Исследование Карповой Е.П. и др. продемонстрировало, что препарат Лизобакт® эффективно контролирует уровень бактериальной нагрузки. Применение препарата при аденоидите и хроническом отите у детей восстанавливало микробиоценоз слизистой оболочки: снижались уровни микроорганизмов патогенной микрофлоры и повышались уровни комменсальной микрофлоры, нормализовался микробный баланс, что предотвращало образование бактериальных микроплёнок и способствовало снижению осложнений [25]. В исследованиях оба препарата показывали хорошую переносимость. Кратность и длительность приема препарата Лизобакт КОМПЛИТ® спрей составляла 5 впрысков путем распыления на слизистую оболочку ротоглотки 3–6 раз в день в течение 5 дней. Препарат Лизобакт® в форме таблеток для рассасывания применялся детям в возрасте 3–7 лет по 1 таблетке 3 раза в сутки, детям 7–12 лет – по 1 таблетке 4 раза в сутки, взрослым и детям в возрасте старше 12 лет – по 2 таблетки 3–4 раза в сутки в течение 8 дней.

Перспективным представляется проведение клинических исследований в период сезонных подъемов острых респираторных вирусных инфекций, а также при появлении эпидемиологических подъемов новых мутаций штаммов вируса SARS-CoV-2 у пациентов, которые могли иметь контакты с бессимптомными носителями с положительным ПЦР-тестом или больными с подтвержденным статусом инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Предполагаемой целью этих исследований может быть уточнение

● **Таблица 2.** Влияние препарат Лизобакт® на уровень slg А у детей с ОРВИ

● **Table 2.** Effect of Lizobact® on slg A levels in children with ARI

Группа пациентов	slg А до лечения, мг/мл	slg А на 7-й день, мг/мл	р
Основная группа (n = 5) 1-я подгруппа	44 ± 9,3	241,4 ± 57,5	<0,05
2-я подгруппа (n = 5)	1005 ± 275,5	299,6 ± 57,9	<0,05
3-я подгруппа (n = 5)	139,6 ± 35,26	84 ± 16,5	<0,05
Группа сравнения (n = 15) 1-я подгруппа (n = 7)	34 ± 6,45	81,1 ± 28,3	<0,05
2-я подгруппа (n = 3)	1026 ± 415	765 ± 294,9	<0,05
3-я подгруппа (n = 5)	149 ± 26,22	267,6 ± 47,9	<0,05
Норма	154,4 ± 46		

эффективности сочетанного применения препаратов Лизобакт® в таблетках и Лизобакт КОМПЛИТ® спрей. Такой опыт может расширить арсенал вирулицидных средств неспецифической профилактики вируса SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19 наряду с важностью решения вопроса вакцинации населения растет значимость неспецифической профилактики. Снижение вирусной нагрузки на организм, уменьшение способности вируса к дальнейшему распространению от больных в продромальном периоде заболевания или с уже имеющимися клиническими проявлениями, а также от бессимптомных носителей с подтвержденным статусом инфекции COVID-19 – наиболее актуальные задачи современной медицины. Анализ опыта практического применения и научных исследований антисептиков и антимикробных пептидов может внести вклад в снижение темпов распространения коронавирусной инфекции. В настоящий момент цетилпиридиния хлорид показал более высокую противовирусную активность относительно других антисептиков. Спрей Лизобакт КОМПЛИТ® оказывает мощный вирулицидный и антибактериальный эффект в отношении широкого спектра возбудителей респираторных инфекций, в т.ч. в отношении вируса SARS-CoV-2, и благодаря лизоциму в его составе также оказывает иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты, расширяя возможности снижения вирусной нагрузки на организм, профилактики и контроля распространения SARS-CoV-2. Наличие двух лекарственных форм (Лизобакт® в таблетках для рассасывания, применяемый для детей с 3 лет, Лизобакт КОМПЛИТ® спрей, используемый с 18 лет) позволяет рекомендовать лекарственное средство для пациентов различных возрастных категорий. 

Поступила / Received 04.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2022

Принята в печать / Accepted 18.03.2022

Список литературы / References

1. Яцышина С.Б., Мамошина М.В., Елькина М.А., Шарухо Г.В., Распопова Ю.И., Фольмер А.Я. и др. Распространенность возбудителей ОРВИ, гриппа и COVID-19 у лиц без симптомов респираторной инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2021;98(4):383–396. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-152>.
2. Yatsyshina S.B., Mamoshina M.V., Elkina M.A., Sharukho G.V., Raspopova Yu.I., Folmer A.Ya. et al. Prevalence of ARVI, influenza, and COVID-19 pathogens in individuals without symptoms of respiratory infection. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021;98(4):383–396. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-152>.
3. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.И. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. М.; 2021. 237 с. Режим доступа: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>.
4. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.I. et al. *Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)*. Moscow; 2021. 237 p. (In Russ.) Available at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>.
5. Chopra A., Sivaraman K., Radhakrishnan R., Balakrishnan D., Narayana A. Can povidone iodine gargle/mouthrinse inactivate SARS-CoV-2 and decrease the risk of nosocomial and community transmission during the COVID-19 pandemic? An evidence-based update. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021;57:39–45. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.03.001>.
6. Cavalcante-Leão B.L., de Araujo C.-M., Basso I.-B., Schroder A.-G.-D., Guariza-Filho O., Ravazzi G.-C. et al. Is there scientific evidence of the mouthwashes effectiveness in reducing viral load in Covid-19? A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2021;13(2):e179–e189. <https://doi.org/10.4317/jced.57406>.
7. Castro-Ruiz C., Vergara-Buenaventura A. Povidone-Iodine Solution: A potential antiseptic to minimize the risk of COVID-19? A narrative review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2020;10(6):681–685. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_304_20.
8. Chorney S.R., Rizzi M.D., Dedhia K. Considerations for povidone-iodine antiseptic in pediatric nasal and pharyngeal surgery during the COVID-19 pandemic. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(6):102737. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102737>.
9. Meyers C., Robison R., Milici J., Alam S., Quillen D., Goldenberg D. Lowering the transmission and spread of human coronavirus. *J Med Virol*. 2021;93(3):1605–1612. <https://doi.org/10.1002/jmv.26514>.
10. Pelletier J.S., Tessema B., Frank S., Westover J.B., Brown S.M., Capriotti J.A. Efficacy of povidone-iodine nasal and oral antiseptic preparations against severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Ear Nose Throat J*. 2021;100(2_suppl):192S–196S. <https://doi.org/10.1177/0145561320957237>.
11. Guenezan J., Garcia M., Strasters D., Jousselin C., Leveque N., Frasca D., Mimoz O. Povidone iodine mouthwash, gargle, and nasal spray to reduce nasopharyngeal viral load in patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(4):400–401. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.5490>.
12. Meister T.L., Bruggemann Y., Todt D., Conzelmann C., Muller J.A., Gross R. et al. Virucidal efficacy of different oral rinses against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Infect Dis*. 2020;222(8):1289–1292. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa471>.
13. Davies K., Buczkowski H., Welch S.R., Green N., Mawer D., Woodford N. et al. Effective in vitro inactivation of SARS-CoV-2 by commercially available mouthwashes. *J Gen Virol*. 2021;102(4):001578. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001578>.
14. Komine A., Yamaguchi E., Okamoto N., Yamamoto K. Virucidal activity of oral care products against SARS-CoV-2 in vitro. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2021;33(4):475–477. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2021.02.002>.
15. Steinhauer K., Meister T.L., Todt D., Krawczyk A., Passvogel L., Becker B. et al. Comparison of the in-vitro efficacy of different mouthwash solutions targeting SARS-CoV-2 based on the European Standard EN 14476. *J Hosp Infect*. 2021;111:180–183. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.01.031>.
16. Hang Y.H., Hang J.T. Use of chlorhexidine to eradicate oropharyngeal SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(7):4370–4373. <https://doi.org/10.1002/jmv.26954>.
17. Komine A., Yamaguchi E., Okamoto N., Yamamoto K. Virucidal activity of oral care products against SARS-CoV-2 in vitro. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2021;33(4):475–477. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2021.02.002>.
18. Munoz-Basagoiti J., Perez-Zsolt D., Leon R., Blanc V., Raich-Regue D., Cano-Sarabia M. et al. Mouthwashes with CPC reduce the infectivity of SARS-CoV-2 variants in vitro. *J Dent Res*. 2021;100(11):1065–1272. <https://doi.org/10.1177/00220345211029269>.
19. Seneviratne C.J., Balan P., Ko K.K.K., Udawatte N.S., Lai D., Ng D.H.L. et al. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore. *Infection*. 2021;49(2):305–311. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01563-9>.
20. Калюжин О.В. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизоцима: от механизмов к фармакологическому применению. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;1(14):6–13. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/antibakterialnye_protivogribkovye_protivovirusnye_i_immunomoduliruyushchie_effekty_lizotsima_ot_mekh.html.
21. Kalyuzhin O.V. Antibacterial, antifungal, antiviral and immunomodulatory effects of lysozyme: from mechanisms to pharmacological application. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;1(14):6–13. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/antibakterialnye_protivogribkovye_protivovirusnye_i_immunomoduliruyushchie_effekty_lizotsima_ot_mekh.html.
22. Mann J.K., Ndung'u T. The potential of lactoferrin, ovotransferrin and lysozyme as antiviral and immune-modulating agents in COVID-19. *Future Virol*. 2020;15(9):609–624. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0170>.
23. Дорофейчук В.Г., Шер С.А. Концепция возникновения новой коронавирусной инфекции. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(6):547–551. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2203>.
24. Dorofeychouck V.G., Sher S.A. Concept of emergence of a new coronavirus infection. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(6):547–551. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2203>.
25. Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатовская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Эффективность Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Инфекционные болезни*. 2009;7(1):69–72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12986932>.
26. Pogorelova O.O., Usenko D.V., Ardatskaya M.D., Dikaya A.V., Gorelov A.V. An evaluation of the efficacy of lysobact in treatment of acute respiratory diseases in children. *Infectious Diseases*. 2009;7(1):69–72. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12986932>.
27. Горелов А.В., Усенко Д.В., Антонова Л.П., Козловская Л.И., Шустова Е.Ю., Волок В.П. Перспективы применения комбинированных препаратов лизоцима при COVID-19. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(24):12–17. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-24-12-17>.
28. Gorelov A.V., Usenko D.V., Antonova L.P., Kozlovskaya L.I., Shustova E.Yu., Volok V.P. Prospects for the Use of Combined Lysozyme Drugs in COVID-19. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(24):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-24-12-17>.
29. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Биданова Д.Б., Волкова К.Б. Эффективность применения комплексных топических препаратов у пациентов с воспалительными заболеваниями глотки. *Медицинский совет*. 2017;(8):24–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-24-28>.
30. Nikiforova G.N., Svistushkin V.M., Bidanova D.B., Volkova K.B. Efficiency of application of complex topical drugs in patients with inflammatory diseases of the pharynx. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(8):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-24-28>.
31. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Соединения на основе мурамилпептидов в современной медицине: фокус на глюкозаминилмурамилдипептид. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):122–127. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000471>.
32. Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. Muramyl dipeptide – based compounds in current medicine: focus on glucosaminylmuramyl dipeptide. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;91(12):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000471>.
33. Карпова Е.П., Гуров А.В., Бурлакова К.Ю. Влияние состава микробиоты носоглотки на эффективность терапии при хроническом аденоидите и экссудативном среднем отите у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):100–107. <https://doi.org/10.17116/otorino201984061100>.
34. Karpova E.P., Gurov A.V., Burlakova K.Yu. Possibility of treatment chronic adenoiditis and otitis media with effusion in children, into account the role of the microbiota of the mucous of the nasopharynx. *Vestnik Otorino-Laringologii*. 2019;84(6):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201984061100>.

Информация об авторе:

Усенко Денис Валериевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3, лит. А; dsenko@rambler.ru

Information about the author:

Denis V. Usenko, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3, letter A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; dsenko@rambler.ru