

## Возможности предупреждения развития хронических заболеваний респираторных органов

Шерзод Бахадирович Мурадов  
Давлатшоҳ Усманович Нумонов  
Отамурод Бекназарович Муминов

Самаркандский государственный медицинский университет

**Аннотация:** Борьба с вирусно-индуцированным воспалением дыхательных путей у пациентов с хронической бронхолегочной патологией по-прежнему остается актуальной медицинской проблемой. Управление иммунным ответом на острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ) у таких пациентов представляется одним из перспективных направлений. В этом обзоре обобщены результаты программ последующего наблюдения и ведущих исследований, демонстрирующих опыт применения технологически обработанных препаратов на основе антител с иммуноопосредованной противовирусной и противомикробной активностью у пациентов, находящихся на лечении в легких. Механизм действия лекарственного средства связан с активацией процесса обработки и презентации антигенов при участии молекул основного комплекса гистосовместимости, что способствует формированию соответствующего иммунного ответа при инфекционном процессе и, соответственно, острой респираторной вирусной инфекции у пациентов с риском развития вредного течения респираторной инфекции. Препарат может быть использован для лечения инфекций. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение изучаемого препарата предотвращает обострение хронических бронхолегочных заболеваний у пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей и позволяет завершить курс лечения без смены антимикробного средства, если в комбинированной терапии участвуют пациенты с регионарной пневмонией с высоким риском развития резистентных бактерий.

**Ключевые слова:** хроническая бронхолегочная патология, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический бронхит, внебольничная пневмония, антибиотикорезистентность

## Possibilities of preventing the development of chronic respiratory diseases

Sherzod Baxadirovich Muradov

Davlatshox Usmanovich No'monov  
Otamurod Beknazarovich Muminov  
Samarkand medical university

**Abstract:** The fight against virus-induced inflammation of the respiratory tract in patients with chronic bronchopulmonary pathologies is still an urgent medical problem. The management of the immune response to acute respiratory viral infection (SARS) in such patients seems to be one of the promising areas. This review summarizes the results of surveillance programs and lead studies that demonstrate experience in the use of technologically designed antibody drugs with immune-mediated antiviral and antimicrobial activity in patients in pulmonary practice. The mechanism of action of the drug is associated with the activation of the processing and presentation of antigens with the participation of molecules of the main histocompatibility complex, which contributes to the formation of an appropriate immune response during the infectious process and, accordingly, during SARS in patients at risk of an unfavorable course of respiratory infection. The drug can be used to treat infections. The data show that the use of research drugs prevents the exacerbation of chronic bronchopulmonary disease in patients with acute respiratory tract infections and allows to complete the course of treatment without changing the antibacterial drugs, if they are included in the combination therapy of patients with regional pneumonia at high risk of developing resistant bacteria.

**Keywords:** chronic bronchopulmonary pathology, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, chronic bronchitis, community-acquired pneumonia, antibiotic resistance

## Введение

Нет сомнений в том, что желательно усовершенствовать комплекс мероприятий по профилактике, лечению и реабилитации пациентов с хроническими респираторными заболеваниями. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) считается третьей по значимости причиной смертности в мире, приводящей к значительным экономическим потерям из-за сокращения численности населения трудоспособного возраста [1]. Растет число пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы (БА) среди молодежи, При лечении этих пациентов особое внимание уделяется контролю обострений, частота которых коррелирует со скоростью прогрессирования заболевания и снижением качества жизни. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) является одной из основных причин обострения хронических бронхолегочных заболеваний [1-3-5]. Известно, что практически все случаи ОРВИ у детей с бронхиальной астмой сопровождаются обострениями. [4] По данным разных

авторов, 25-38,4% обострений ХОБЛ и 75-80% обострений бронхиальной астмы у взрослых происходят на фоне острой респираторной вирусной инфекции, респираторные вирусы были выявлены 11 раз у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Дисфункция верхних дыхательных путей чаще встречается у пациентов со стабильной ХОБЛ [3-6]. Повреждение эпителия дыхательных путей, нарушение мукоцилиарного клиренса и иммуносупрессия при орви способствуют росту патогенных и условно-патогенных бактерий, повышая риск потери контроля над заболеванием [7]. Бактериальные патогены были обнаружены у 47% госпитализированных пациентов с ХОБЛ, при этом наиболее распространенными были *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* [6,8]. В группу риска развития неблагоприятного течения гриппа и пневмонии входят пациенты с хроническими бронхолегочными патологиями, пожилые люди и лица с тяжелыми сопутствующими патологиями. Это связано, среди прочего, с инфицированием и колонизацией дыхательных путей таких пациентов резистентными штаммами бактерий, что приводит к последующим обострениям, требующим противомикробной химиотерапии. И наоборот, рациональное лечение острых респираторных вирусных инфекций у пациентов с хроническими бронхолегочными поражениями уменьшает количество обострений, требующих применения антибиотиков [9]. Внедрение нового подхода к ведению пациентов с инфекциями дыхательных путей.

Неудивительно, что в последние годы наблюдается рост интереса к лекарственным средствам, которые оказывают терапевтическое действие, воздействуя на различные звенья иммунной системы. Нарушение иммунного ответа, связанное с инфекционным воспалением, считается перспективной мишенью для патогенетического лечения инфекций дыхательных путей [10]. Иммуномодулирующие препараты для лечения острых респираторных вирусных инфекций пополняются с каждым годом, и потребность в них растет [9]. Идеальный препарат не должен существенно подавлять иммунные процессы организма, истощать резервы иммунокомпетентных клеток или повышать риск "цитокиновых бурь", но при применении в сочетании с аллопатическими препаратами, а не с антидепрессантами, он должен эффективно приводить к полному устранению патогенов и значительному уменьшению симптомов. Помимо уменьшения симптомов и сокращения продолжительности заболевания, он также обладает хорошим профилем безопасности и может применяться у пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями [9].

В связи с этим стоит отметить, что инновационный препарат дофамин относится к классу биологических препаратов, производимых на основе

пошаговой технологии 3. Активное вещество препарата, полученное из антител, которые являются веществами биологического происхождения, оказывает модифицирующее воздействие на молекулу-мишень и определяет пространственную структуру, свойства и закономерности ее взаимодействия с комплементарными молекулами.].

Мишенью, на которую воздействует этот препарат, является домен главного комплекса гистосовместимости I и II классов (МНС), участвующий в презентации чужеродных антигенов иммунокомпетентными клетками..

Рецептор CD4 и гамма-интерферон (IFN $\gamma$ ), участвующие в распознавании патогенов, являются важными факторами противовирусного иммунного ответа, останавливая репликацию вируса и защищая клетки от инфекции. Препарат оказывает иммуноопосредованное противовирусное, антибактериальное и противовоспалительное действие. В частности, было показано, что компоненты препарата обладают значительным противовирусным действием, сравнимым с таковым у осельтамивира [12].

Интересно, что результаты Института вибиосфена (Лабеж, Франция) показывают, что рафамин восстанавливает количество клеток крови до нормальных значений при моделировании нелетальной инфекции SARS-CoV-2 у лабораторных мышей.

Иммунный ответ был нарушен, а уровни С-реактивного белка и IL-6, основных воспалительных маркеров инфекции, были снижены по сравнению с плацебо. Антимикробный эффект препарата был продемонстрирован на модели нелетальной пневмококковой инфекции, вызванной пневмококком: препарат оказался эффективным в снижении заболеваемости пневмококковой инфекцией у инфицированных мышей по сравнению с плацебо.

Эффекты амоксициллина (АМС) [13].

В другой модели, в которой мышей инфицировали резистентным к АМС штаммом *Klebsiella pneumoniae* ВАА-1705, комбинация препарата и компонента АМС позволяет предположить возможность удвоения антимикробного действия антибиотиков, преодоления устойчивости к антибиотикам и повышения эффективности антимикробной терапии (АВТ). [14]. Экспериментальное исследование влияния рафамина на микробиом желудочно-кишечного тракта (фрагменты аппендикса животных) с использованием Ngs-секвенирования и количественной ПЦР показало, что: 1) Препарат может обеспечить дополнительную защиту, предотвращая рост патогенных видов бактерий, в результате его вклада в поддержание нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. популяция флоры. 2) Под влиянием препарата не наблюдалось развития множественной лекарственной

устойчивости: качественный и количественный набор генов микрофлоры кишечника не изменялся

Терапевтическая эффективность и безопасность препарата при лечении острых инфекций дыхательных путей у взрослых изучалась в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), которые показали уменьшение продолжительности заболевания (почти на 1 день) и частоты бактериальных осложнений при острых респираторных заболеваниях. инфекции желудочно-кишечного тракта [16]. В этой статье приведены примеры наблюдательных программ, исследований под руководством врача и личного клинического опыта применения рафамина у пациентов с заболеваниями легких.

Опыт применения рафамина у пациентов с острыми респираторными инфекциями в обычных амбулаторных клиниках был изучен в рамках масштабной программы наблюдения, в которой приняли участие 14 033 человека при поддержке альянса химиотерапевтов и микробиологов [17]. Отсутствие строгих критериев включения в исследование по сравнению с РКИ позволило оценить эффективность и безопасность стандартного лечения острых респираторных вирусных инфекций, дополненного технологически обработанными препаратами на основе антител, на большой выборке пациентов, сопоставимой с обычной популяцией пациентов поликлиник. Итак, в исследование были включены пациенты старше 18 лет с характерными симптомами острой респираторной вирусной инфекции, без ограничения верхней возрастной границы, а также пациенты с медленным развитием заболевания (более 3 дней после появления первых симптомов). Результаты показали, что назначенное лечение устранило симптомы в среднем за 4 дня, в том числе у пациентов, которые начали лечение, а развития вторичных бактериальных осложнений и последующего назначения антимикробных препаратов (АБП) удалось избежать у 99,4% пациентов.

Согласно медицинским картам, у 160 участников программы были хронические бронхолегочные заболевания. Эта когорта участников была отобрана для дополнительного анализа, чтобы оценить частоту сложного течения ОРВИ и количество обострений во время лечения [18]. 103 (64,4%), 34 (21,2%) и 23 (14,4%) пациента страдали бронхиальной астмой, хроническим бронхитом (ХБП) и ХОБЛ соответственно. Пациенты были госпитализированы на 2-3-й день от начала заболевания с симптомами ОРВИ, которые соответствуют в основном средней тяжести заболевания. На момент участия в программе у пациента не было выявлено признаков обострения хронических бронхолегочных поражений. Затем был получен положительный результат ПЦР-диагностики sars-CoV-2. 48% пациентов принимали препарат для лечения

обструктивных заболеваний дыхательных путей, а 13% участников получали АБП в начале приема рафамина (в том числе 11 пациентов с БА, 7 пациентов с ХОБЛ и 3 пациента с ХОБЛ). Назначенное лечение помогло облегчить симптомы респираторных инфекций в среднем на  $3,6 \pm 1,6$  дня при БА, на  $4,0 \pm 1,3$  дня при ХОБЛ и на  $3,5 \pm 1,6$  дня при ХБП. У большинства пациентов ( $n=156$ , 97,5%) эпизоды острых респираторных инфекций полностью восстановились и не привели к обострению хронических бронхолегочных заболеваний; у двух пациентов были обострения бронхиальной астмы (у одного из них был положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2), а у двух других были обострения ХОБЛ, которые лечили бронходилататорами и кортикостероиды. Пациенту было оказано лечение. При появлении признаков бактериальной инфекции в виде гнойной мокроты, повышения уровня лейкоцитов в периферической крови и повышения уровня С-реактивного белка четверем пациентам (БА, ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь легких (которым изначально не назначалась АБТ)) была назначена АБТ. Среди пациентов, участвовавших в исследовании, не было случаев госпитализации или летального исхода. Врачи отметили хороший профиль безопасности и хорошую переносимость препарата. Полученные результаты, в частности, показывают, что рафамин может контролировать вызванное вирусом воспаление у пациентов с хроническими бронхолегочными поражениями, но требует подтверждения с помощью дальнейших плацебо-контролируемых РКИ.

Иницированное открытое наблюдательное сравнительное исследование, проведенное в 2023 году в амбулаторных клинических условиях на базе ИПДО Государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, показало перспективность использования препаратов рафамата в составе комбинированной терапии пациентов с внутрибольничной пневмонией (ВП). В исследование были включены 18-75 пациентов в возрасте от 30 до 35 лет, у которых был диагностирован ВП и которые имели высокий риск развития резистентных бактерий в соответствии с программой SCAT6 (госпитализация в течение 3 месяцев до этого, прием антибиотиков по любой причине в течение 3 месяцев до этого, пребывание в учреждениях длительного ухода и т.д.). Пациенты при тяжелых симптомах, требующих госпитализации, они исключаются. Пациенты были случайным образом распределены на 1-ю группу ( $n=17$ ; стандартное лечение ВП плюс рафамин) и 2-ю группу ( $n=13$ ; стандартное лечение ВП), которым была назначена абт в виде защитного амоксициллина в соответствии с клинической картиной и клиническими рекомендациями. Рафамин назначался по схеме в первые 24 часа после начала АБТ: 8 таблеток в первый день приема, 3 таблетки на следующий день, в течение 5 дней. Ведение пациентов,

консультации и оценка эффективности в начале АБТ проводились в соответствии с общепринятыми методами. 7 пациентов находились под наблюдением в течение 90 дней.

В течение 72 часов после начала АБТ замена АБП была проведена 5 из 13 пациентов (38,5%) во 2-й группе (в двух случаях замена АБП была связана с появлением аллергии). В 1-й группе 100% пациентов завершили лечение без замены антибиотиков. Продолжительность лечения АБП была в среднем на 3 дня короче в 1-й группе и на  $5,5 \pm 0,9$  и  $8,6 \pm 1,6$  дня во 2-й ( $p < 0,0001$ ). По словам исследователей, аускультативные и рентгенологические признаки пневмонии исчезли несколько дней назад в группе "Рафамин". Так, в 1-й группе звук "ла" больше не слышался при аускультации с 10-го дня, а скованность дыхания больше не слышалась с 14-го дня после начала лечения. Во 2-й группе продолжительность хрипов составила 14-16 дней, а ригидность дыхания - 16-20 дней. При анализе безопасности лечения не сообщалось о каких-либо побочных эффектах, связанных с приемом рафамина.

Общественное обсервационное сравнительное исследование показало целесообразность использования дофамина при последующем лечении амбулаторных пациентов с поражением легких COVID-19, завершивших 1-й этап стационарного лечения [19]. Включение этого препарата в рекомендуемую схему лечения (антикоагулянты, антиоксиданты и метаболические агенты) при выписке снизило риск повторной госпитализации в течение 30-дневного периода наблюдения в 1,44 раза (относительный риск 1,44, 95% доверительный интервал 0,91-2,28) и сократило продолжительность одышки с 24,5 до 25 дней. дней до 15,3 дней ( $p=0,0108$ ) и наблюдалось уменьшение продолжительности утомления с 23,6 до 16,8 дней ( $p=0,0452$ ). Оценка результатов лабораторных исследований показала, что у некоторых пациентов, получавших дополнительное технологическое лечение препаратом на основе антител, к 14-му дню наблюдения нормализовалось абсолютное количество лимфоцитов и уровень С-реактивного белка, что было в два раза выше, чем в группе сравнения.

Доказанное клиническое применение рафамина в пульмонологической практике обусловлено его способностью улучшать распознавание вирусов и бактерий иммунной системой и контролировать запуск Т-клеточных иммунных реакций, направленных на разрушение и элиминацию внеклеточных патогенов и инфицированных клеток. Известно, что важнейшую роль в иммунной защите от вирусов и бактерий играют молекулы и рецепторы, образующие так называемые иммунные синапсы, под которыми понимаются клеточные контакты, участвующие в обнаружении антигена и последующем запуске серии реакций по его уничтожению [20]. Молекулы МНС непосредственно участвуют

в работе иммунных синапсов и в настоящее время считаются перспективными мишенями для разработки терапевтических средств при различных инфекционных заболеваниях.[9] Рафамин помогает иммунной системе сформировать полноценный ответ на инфекции, которые активируют гуморальный и клеточный иммунитет, в том числе за счет воздействия молекул mhc.

Применение детям в возрасте до 18 лет, беременным и кормящим женщинам, пациентам с непереносимостью лактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, вызванной моногидратом лактозы, при необходимости может применяться в комбинации с другими противовирусными, симптоматическими и противомикробными средствами.

#### Заключение

С клинической точки зрения важно, что рафамин, противовирусное и антибактериальное действие которого достигается за счет регуляции иммунных процессов организма, широко используется при лечении острых респираторных инфекций, особенно у пациентов с риском неблагоприятного течения респираторных инфекций. Но для получения более убедительных данных необходимо провести дополнительные РКИ в соответствии со стандартами доказательной медицины. Следует отметить, что некоторые из таких исследований уже проводятся и готовы к проведению еще несколько РКИ.8. Наиболее многообещающими из будущих исследований будут возможности предотвращения формирования устойчивости к антибиотикам, одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

#### Использованная литература

1. Ганина К.К., Петрова Н.В., Тарасов С.А., Эпштейн О.И. Комбинированный препарат с антибактериальным эффектом способствует поддержанию нормофлоры кишечника. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023;175(1):45–49. doi:10.47056/0365-9615-2023-175-1-45-49. [Ganina K.K., Petrova N.V., Tarasov S.A., Epstein O.I. The combined drug with antibacterial effect supports the intestinal normoflora. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2023;175(1):45–49 (in Russ.)]. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-1-45-49.
2. Хамитов Р.Ф., Никифоров В.В., Зайцев А.А., Трагира И.Н. Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии взрослых больных ОРВИ. Терапевтический архив. 2022;94(1):83–93. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345. [Khamitov R.F., Nikiforov V.V., Zaytsev A.A. Tragira IN. Evaluation of the efficacy and safety of a

complex antiviral drug based on antibodies in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection. *Ter Arkh.* 2022;94(1):83–93 (in Russ.]. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345.

3. Jartti T., Bønnelykke K., Elenius, V. et al. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):61–74. DOI: 10.1007/s00281-020-00781-5.

4. Djamin R.S., Uzun S., Snelders E. et al. Occurrence of virus-induced COPD exacerbations during four seasons. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(2):96–100. DOI: 10.3109/00365548.2014.968866.

5. Stolz D., Papakonstantinou E., Grize L. et al. Time-course of upper respiratory tract viral infection and COPD exacerbation. *Eur Respir J.* 2019;54(4):1900407. DOI: 10.1183/13993003.00407-2019.

6. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач.* 2009;10:45–49. [Sinopal'nikov A.I., Zajcev A.A. Modern view on pharmacotherapy of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Lechashchij vrach.* 2009;10:45–49 (in Russ.)].

7. Барабаш Е.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. и др. Факторы риска и особенности клеточно-фагоцитарного звена иммунной системы при легкой бронхиальной астме. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2023;88:8–16. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-8-16. [Barabash E.Y., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. et al. Risk factors and features of the cell-phagocytic link of immune system in mild bronchial asthma. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2023;(88):8–16 (in Russ.)]. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-8-16.

8. Du X.B., Ma X., Gao Y. et al. Prevalence and risk factors of respiratory viral infection in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2017;40(4):263–266 (in Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.04.004.

9. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Орлова Н.В. и др. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным ОРВИ. *Медицинский алфавит.* 2019;2(27):6–13. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-6-13. [Nikiforov V.V., Suranova T.G., Orlova N.V. et al. Algorithms for providing medical care to patients with acute respiratory viral infections. *Medical alphabet.* 2019;2(27):6–13 (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-6-13.

10. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Волчкова Е.В. и др. Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России. *Терапевтический архив.* 2019;91(11):105–109. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000454. [Pshenichnaya N.Y., Bulgakova V.A., Volchkova E.V., et al. Review of current and future directions of antiviral therapy of influenza and acute respiratory viral infections in Russia.

Therapeutic Archive. 2019;91(11):105–109 (in Russ.]). DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000454.

11. Tarasov S.A., Gorbunov E.A., Don E.S. et al. Insights into the Mechanism of Action of Highly Diluted Biologics. *J Immunol.* 2020;205(5):1345-1354. doi: 10.4049/jimmunol.2000098.

12. Петрова Н.В., Емельянова А.Г., Тарасов С.А. и др. Результаты доклинического исследования эффективности экспериментального препарата на основе технологически обработанных антител на моделях гриппа и смешанной вирусно-бактериальной инфекции. *Патогенез.* 2020;18(4):55–63. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.55-63. [Petrova N.V., Emelianova A.G., Tarasov S.A. et al. Efficacy of an experimental drug based on technologically processed antibodies in models of influenza infection and secondary bacterial pneumonia: Results of a preclinical study. *Pathogenesis.* 2020;18(4):55–63 (in Russ.]). DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.55-63.

13. Петрова Н.В., Емельянова А.Г., Тарасов С.А. и др. Эффективность препарата Рафамин в отношении пневмококковой инфекции (доклиническое исследование). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2023;175(5):586–590. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-5-586-590. [Petrova N.V., Emelyanova A.G., Tarasov S.A. et al. Efficacy of the drug Raphamin against pneumococcal infection: a preclinical study. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2023;175(5):586–590 (in Russ.]). DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-5-586-590.

14. Петрова Н.В. Влияние на иммунный ответ хозяина как альтернативный подход в терапии бактериальных и вирусных инфекций. В кн.: *Материал VI Междисциплинарной конференции с международным участием «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций».* М.; 2022:425. [Petrova N.V. Host-directed immunotherapy as an alternative approach to the treatment of bacterial and viral infections. In: *Sixth International Interdisciplinary Conference "Modern problems in systemic regulation of physiological functions".* М.; 2022:425 (in Russ.)].