

# Новые подходы к терапии острых респираторных вирусных инфекций и профилактике бактериальных осложнений

Н.А. Мирошниченко<sup>✉1</sup>, Н.И. Львов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

В статье обсуждаются актуальные проблемы терапии острых респираторных вирусных инфекций, в том числе связанные с чрезмерным применением антибактериальных препаратов и ростом резистентности к ним, который повсеместно опережает разработку эффективных противомикробных лекарств. Приведены результаты исследований нового отечественного препарата (Рафамин), сочетающего противовирусное и антибактериальное действия, применение которого может быть востребовано как для терапии острых респираторных вирусных инфекций, так и для профилактики бактериальных осложнений. Механизм действия препарата связан с активацией иммунных механизмов, вовлеченных в процессы распознавания патогена как вирусной, так и бактериальной природы, и запуском последующего гуморального и клеточного ответа, обеспечивающего элиминацию возбудителя. Эффекты Рафамина реализуются за счет таргетного воздействия на систему главного комплекса гистосовместимости, интерферон  $\gamma$  и CD4-рецептор Т-лимфоцитов.

**Ключевые слова:** острая респираторная вирусная инфекция, резистентность к антибактериальным препаратам, противовирусное действие, антибактериальное действие, бактериальные осложнения, отсроченная терапия

**Для цитирования:** Мирошниченко Н.А., Львов Н.И. Новые подходы к терапии острых респираторных вирусных инфекций и профилактике бактериальных осложнений. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):182–185. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201509

## REVIEW

# New approaches to the treatment of acute respiratory viral infections and the prevention of bacterial complications: A review

Nina A. Miroshnichenko<sup>✉1</sup>, Nikolai I. Lvov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

The article discusses the current problems of the treatment of acute respiratory infections, excessive use of antibiotics and the growth of resistance to them, which is ahead of the development of effective antimicrobial drugs. The results of the research of a new drug (Rafamin) are presented. Rafamin is combining antiviral and antibacterial effects, and may be in demand both for the treatment of acute respiratory viral infections and for the prevention of bacterial complications. The mechanism of action of the drug is associated with the activation of immune mechanisms involved in the recognition of pathogens of both viral and bacterial nature and the launch of a subsequent humoral and cellular response that ensures the elimination of the pathogen. The effects of Rafamin are realized due to targeted effects on the system of the major histocompatibility complex, interferon gamma and CD4-receptor of T-lymphocytes.

**Keywords:** respiratory infection, antimicrobial resistance, antibacterial effect, antiviral effect, bacterial complications of viral infections, late initiation of treatment

**For citation:** Miroshnichenko NA, Lvov NI. New approaches to the treatment of acute respiratory viral infections and the prevention of bacterial complications: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):182–185. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201509

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – одна из самых частых патологий в человеческой популяции [1]. Большинство случаев ОРЗ имеет вирусную этиологию, менее 10% составляют атипичные возбудители (хламидии, хламидофиллы, микоплазмы), значительно меньшую долю занимают инфекции, вызванные бактериальной флорой. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в большинстве случаев заканчиваются спонтанным выздоровлением. Однако присоединение или реактивация вторичной бактериальной микрофлоры приводит к

осложнениям или развитию так называемых затяжных случаев ОРЗ. Вторичная бактериальная инфекция дыхательных путей после перенесенной вирусной инфекции отмечается в 0,5–23% случаев [2, 3]. Так, частота бактериальных синуситов среди всех случаев острых синуситов не превышает 10%, а частота случаев острого фарингита, вызванного  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, достигает 5–15% среди острых фарингитов у взрослого населения [2, 4]. Применение антибактериальных препаратов (АБП) при ОРВИ вирусной этиологии с профилактической

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мирошниченко Нина Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: mirnino@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4213-6435

**Львов Николай Иванович** – д-р мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: 05011912@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4254-229X

✉ **Nina A. Miroshnichenko** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: mirnino@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4213-6435

**Nikolai I. Lvov** – D. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: 05011912@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4254-229X

целью считается нецелесообразным [5]. Однако, по данным наблюдательных программ, АБП системного действия применяют в 9–17% случаев ОРВИ как на территории Российской Федерации, так и в странах СНГ, и назначают в 2,5 раза чаще при позднем обращении к врачу (на 3-й день и позже) [3, 5, 6]. Необоснованное применение АБП в США достигает 30–50% случаев назначений [7]. Зачастую АБП назначают с целью предотвращения развития возможных бактериальных осложнений ОРВИ.

Антибиотики – практически единственное верное и действующее средство для терапии бактериальных инфекций. Наибольшее число АБП появилось в 1930–60-е годы, так называемую золотую эру антибиотикотерапии, и с тех пор разработка новых препаратов этого класса неуклонно снижается [5]. Наряду с этим глобальную угрозу для здоровья людей представляет устойчивость к противомикробным препаратам. Микроорганизмы защищаются от воздействия на них АБП различными способами, например с помощью выработки ферментов (таких как  $\beta$ -лактамазы), природной (естественной) трансформации генома бактерий, а также плазмидного и хромосомного типов передачи резистентности [8, 9]. Таким образом, АБП убивают чувствительные бактерии, но оставляют устойчивые штаммы, которые затем размножаются. Помимо чрезмерного и зачастую необоснованного применения АБП в медицинской практике проблема резистентности к антибиотикам усугубляется широкомасштабным применением АБП в животноводстве и сельском хозяйстве, а также циркулирующей устойчивых патогенов в очистных и канализационных системах, которые продолжают выявлять в пробах воды даже после проведения очистки [10, 11].

Наиболее важное свойство возбудителя, определяющее возможность развития заболевания, – это патогенность. Но на течение инфекционного процесса оказывает влияние вирулентность микроорганизма и иммунный статус хозяина. При этом, если устойчивость к антибиотикам позволяет бактериям уклоняться от терапевтического воздействия, то вирулентность необходима для преодоления иммунной защиты хозяина. Сочетание этих факторов обеспечивает высокую заболеваемость и смертность от условно-патогенных бактерий в случае госпитальных инфекций, вызванных резистентными штаммами [12].

В связи с тем, что появление резистентности патогенов опережает разработку антибактериальных лекарств, современные подходы к терапии бактериальных инфекций с помощью системной терапии АБП признают недостаточными [5]. Новые разработки в борьбе с бактериальной инфекцией предполагают использование комбинированной терапии (сочетание нескольких АБП), новых адъювантов и препаратов биологического происхождения [13]. В качестве альтернативы для терапии инфекций бактериальной этиологии в настоящее время рассматривают бактериофаги, иммунные стимуляторы, вакцины, антимикробные пептиды, пробиотики, антитела [5]. Одна из последних разработок отечественных ученых в этой области – комплексный препарат Рафамин, обладающий противовирусным и иммуноопосредованным антибактериальным действием.

Рафамин создан на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к интерферону  $\gamma$  человека, CD4-рецептору,  $\beta$ 1-домену комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС) класса II и  $\beta$ 2-микροглобулину МНС класса I. За счет воздействия на свои мишени Рафамин модифицирует функциональную активность интерферона  $\gamma$ , CD4-рецептора, а также молекул МНС классов I и II. Рафамин способствует активации процессинга и презентации антигена, обеспе-

чивает более эффективный Т-клеточный иммунный ответ, восстанавливает баланс провоспалительных/противовоспалительных цитокинов, а также способствует синтезу противовирусных белков, которые останавливают размножение вирусов и защищают здоровые клетки от инфицирования\* [14, 15].

Фармакологические эффекты препарата Рафамин включают иммуностимулирующую, противовирусную, антибактериальную и противовоспалительную активности\*. Два компонента препарата Рафамин, непосредственно влияющие на молекулы МНС, обеспечивают как противовирусное действие, так и антибактериальный эффект. Известно, что активация CD4+ и CD8+ Т-клеток посредством взаимодействия с белками МНС I и II классов является ключевым аспектом в элиминации большинства патогенов как вирусной, так и бактериальной природы [15, 16]. Способность препарата Рафамин влиять на распознавание бактерий иммунной системой и запуск противобактериального иммунного ответа предполагает выделение его в отдельную группу – препаратов с иммуноопосредованным антибактериальным действием. На сегодняшний день Рафамин является единственным представителем препаратов на основе антител, обладающих антибактериальным действием за счет таргетного влияния на молекулы МНС.

Антибактериальную эффективность Рафамина изучали на модели вирусно-бактериальной пневмонии, вызванной последовательным заражением лабораторных животных вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009 H1N1 и *Staphylococcus aureus* 1986, на модели сальмонеллезной инфекции, также при инфекциях, вызванных *Klebsiella pneumoniae* и *Neisseria meningitidis* [14, 15, 17, 18]. Показано значительное повышение выживаемости животных, снижение концентрации микроорганизмов, а также увеличение индекса антимикробной активности в случае совместной с АБП терапии. Продемонстрировано преимущество комбинированного применения Рафамина и амоксициллина в отношении инфекции, вызванной резистентным к амоксициллину штаммом [17].

Повышение эффективности антибактериальной терапии (АБТ) при приеме Рафамина и АБП обусловлено сочетанием прямого воздействия на микроорганизмы за счет АБП и активации процессов распознавания бактерий иммунной системой организма, а также своевременного запуска антибактериального иммунитета за счет Рафамина. Подобная комбинация направлена на оптимизацию терапии и особенно может быть востребована при лечении пациентов с заболеваниями, вызванными резистентными микроорганизмами. В этом случае Рафамин можно использовать с целью уменьшения потребляемой дозы антибиотика, его замены или увеличения продолжительности курса АБТ. Согласно данным исследования SPECTRUM 2019–2020 гг., проходившего в 29 исследовательских центрах РФ, частота выявления резистентных штаммов бактерий, вызывающих инфекции верхних и нижних дыхательных путей, достигала 25–30% к азитромицину, эритромицину и тетрациклину, а «чувствительность, требовавшая повышенной экспозиции» левофлоксацина и пенициллина, выявлена в 19–100% случаев. Глобальная проблема резистентности к антибиотикам требует разработки новых стратегий и подходов к лечению. В этой связи возможность влияния на антибактериальный иммунный ответ организма выглядит перспективной. Предполагается, что Рафамин может способствовать снижению риска появления устойчивых к антибиотикам бактерий за счет реализации собственного антибактериального эффекта препарата: он помогает иммунной системе обнаружить и уничтожить патогенные

\*Инструкция по медицинскому применению препарата Рафамин. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=) Ссылка активна на 10.03.2022.

бактерии, независимо от того, устойчивы они к антибиотикам или нет. Тем не менее для подтверждения данного механизма требуется проведение дополнительных исследований.

Следует отметить и другое преимущество иммуноопосредованной АБТ, а именно возможность сохранения нормальной микрофлоры и предупреждение дисбактериоза, который зачастую возникает на фоне высоких дозировок или продолжительных курсов АБП. Вместе с тем возможные преимущества терапии смешанных вирусно-бактериальных инфекций с помощью совместного применения Рафамина и АБП нуждаются в дальнейшем клиническом подтверждении.

Опубликованы результаты завершеного рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования Рафамина при ОРВИ у взрослых с участием 240 пациентов. Результаты исследования показали, что Рафамин по сравнению с группой плацебо способствовал уменьшению на сутки длительности течения ОРВИ, включая грипп ( $4,0 \pm 1,9$  сут против  $5,0 \pm 2,5$  сут,  $p=0,0014$ ) [19]. К 3-му дню лечения число пациентов, у которых разрешились все симптомы ОРВИ, в группе Рафамина было в 4 раза больше, чем в группе плацебо, и составило 15,8% против 4,2% соответственно ( $p=0,005$  по критерию Кохрана–Мантеля–Хензеля с учетом всего периода наблюдения), при этом сравниваемые группы больных ОРВИ были сопоставимы по этиологической структуре. У пациентов с лабораторно подтвержденными ОРВИ, получавших в качестве лечения препарат Рафамин, случаев развития бактериальной инфекции не зарегистрировано, в то время как в группе плацебо отмечено 2 случая осложнений в виде острого гнойного бронхита и двустороннего гайморита, потребовавших применения АБТ. Полученные результаты позволяют предположить, что Рафамин способствует профилактике бактериальных осложнений ОРВИ.

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности препарата. В настоящее время проходит серия клинических исследований препарата Рафамин во взрослой и детской популяциях (в том числе у детей 12–18 лет). Все исследования получили разрешение Минздрава России и одобрение Национальных советов по этике Минздрава России. В соответствии с принципами доказательной медицины протоколы исследований зарегистрированы и представлены в реестре ClinicalTrials.gov [20].

Полученные результаты позволяют рассматривать Рафамин в качестве перспективного препарата для лечения пациентов с ОРВИ, в том числе поздно обратившихся к врачу, пациентов с высоким риском осложненного течения ОРВИ (пожилого возраста, с сопутствующими хроническими соматическими заболеваниями), а также тех, у кого в анамнезе отмечалось тяжелое течение ОРВИ, в том числе с осложнениями. Комбинированный состав Рафамина обеспечивает сочетание иммуноопосредованного противовирусного и антибактериального действий, направленных на усиление защиты от осложнений и снижение риска ухудшения течения заболевания.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., ed. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank, 2006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11728/>. Accessed: 10.03.2022.
2. Острый синусит. Клинические рекомендации. Режим доступа: [http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk\\_pps/rv1.pdf](http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv1.pdf). Ссылка активна на 10.02.2022 [Ostryi sinusit. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: [http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk\\_pps/rv1.pdf](http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv1.pdf). Accessed: 10.02.2022 (in Russian)].
3. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Малышев Н.А., и др. Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с ОРВИ и гриппом (результаты международного когортного наблюдательного исследования FLU-EE). *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(11-12):39-47 [Fazylov VC, Sitnikov IG, Malyshev NA, et al. The Effect of Antiviral Therapy on the Incidence of Bacterial Aggravations and Administration of Systemic Antibiotics in Patients with Acute Respiratory Viral Infections and Influenza (Results of International Cohort Observational Study). *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(11-12):39-47 (in Russian)].
4. Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Клинические рекомендации. Режим доступа: <https://lornii.ru/upload/iblock/464/%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9%20%D1%82%D0%BE%D0%BD%D0%B7%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%BE%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D1%82.pdf>. Ссылка активна на 10.03.2022 [Differentsial'naiia diagnostika i lechenie ostrogo tonzillifaringita. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: <https://lornii.ru/upload/iblock/464/%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9%20%D1%82%D0%BE%D0%BD%D0%B7%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%BE%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D1%82.pdf>. Accessed: 10.03.2022 (in Russian)].
5. Aslam B, Wang W, Arshad ML, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1645-58. DOI:10.2147/IDR.S173867
6. Геппе Н.А., Валиева С.Т., Фараджева Н.А., и др. Лечение ОРВИ и гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «Эрмитаж». *Терапия*. 2017;8(18):63-78 [Geppe NA, Valiyeva ST, Farajova NA, et al. Treatment of ARVI and gripe in ambulatory-polyclinical practice: results of international observing non-interventional programme "Ermitage". *Therapy*. 2017;8(18):63-78 (in Russian)].
7. Read AF, Woods RJ. Antibiotic resistance management. *Evol Med Public Health*. 2014;2014(1):147. DOI:10.1093/emph/eou024
8. Martinez JL. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. *Proc Biol Sci*. 2009;276(1667):2521-30.
9. Munitz JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. DOI:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015
10. Wellington EM, Boxall AB, Cross P, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(2):155-65. DOI:10.1016/S1473-3099(12)70317-1
11. Kristiansson E, Fick J, Janzon A, et al. Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. *PLoS One*. 2011;6(2):e17038.
12. Lye DC, Earnest A, Ling ML, et al. The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(5):502-8.
13. Weber T. In silico tools for the analysis of antibiotic biosynthetic pathways. *Int J Med Microbiol*. 2014;304(3-4):230-5.
14. Теймуразов М.Г., Петрова Н.В., Карелина Е.А., и др. Доклиническое изучение эффективности нового иммуноотропного препарата при лечении сальмонеллезной инфекции. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2021;20(2):95-101 [Teymurazov MG, Petrova NV, Karelina EA, et al. Nonclinical study of the new immunotropic drug effectiveness in salmonella infection treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(2):95-101 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2021-2-95-101
15. 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 [Petrova NV, Emelianova AG, Tarasov SA, 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. *Patogenez*. 2020;18(4):55-63 (in Russian)]. DOI:10.25557/2310-0435.2020.04.55-63
16. Iannello A, Debbeche O, Martin E, et al. Viral strategies for evading antiviral cellular immune responses of the host. *J Leukoc Biol*. 2006;79(1):16-35. DOI:0.1189/jlb.0705397
17. Emelianova AG, Petrova NV, Fremez C, et al. Therapeutic potential of highly diluted antibodies in antibiotic-resistant infection. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;173:106161. DOI:10.1016/j.ejps.2022.106161
18. Petrova N, Don E, Emelyanova A, et al. Screening research of antibacterial potential of selected released-active forms of antibodies. 30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. April 18–21, 2020:2966.
19. 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 острой респираторной вирусной инфекцией. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):83-93 [Khamitov RF, Nikiforov VV, Zaytsev AA, 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. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):83-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201345
20. Клинические исследования по препарату Рафамин. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=MMH-407&cntry=&state=&city=&dist=> Ссылка активна на 10.02.2022 [Klinicheskie issledovaniia po preparatu Rafamin. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=MMH-407&cntry=&state=&city=&dist=> Accessed: 10.02.2022 (in Russian)].

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 11.02.2022

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU