

# ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Заболевания, вызванные вирусными инфекциями дыхательных путей, занимают первое место по распространенности среди всех вирусных патологий. Такие патогены, как вирус гриппа, респираторный синцитиальный вирус, риновирус и другие, опасны не только своим прямым негативным действием на организм человека, но и тем, что усиливают течение других воспалительных заболеваний дыхательных путей, например бронхиальной астмы. Развитие новых молекулярных методов исследования в иммунологии позволило более детально раскрыть особенности жизненного цикла некоторых респираторных вирусов, а также понять механизмы противовирусной защиты организма. Согласно современным представлениям иммунная система имеет тонкий и сложный механизм противовирусного реагирования, в которой одну из главных ролей играют клетки, содержащие на своей поверхности CD4-рецепторы. Также в многочисленных исследованиях доказана ключевая роль интерферонов I, II и III типа как основной линии противовирусной защиты организма. Накопленные на сегодняшний день знания в области вирусологии и иммунологии позволяют реализовать комплексный подход в разработке новых противовирусных препаратов с целью добиться большей эффективности. Данный подход был успешно реализован при создании препарата Эргоферон, содержащего комбинацию аффинно очищенных антител к CD4, интерферону- $\gamma$  и гистамину в релиз-активной форме, который обладает противовирусной, противовоспалительной и антигистаминной активностью. Влияние на CD4-рецепторы позволяет препарату активировать каскад иммунологических реакций, направленных на повышение защитных свойств организма – на борьбу с инфекционными агентами, в первую очередь вирусного происхождения. Воздействие на систему ИФН вносит равноценный с влиянием на CD4-рецепторы вклад в противовирусные свойства препарата. Уникальная комбинация свойств, высокий уровень доказательности клинической эффективности препарата, хорошая переносимость и отсутствие нежелательных лекарственных явлений позволяют отнести Эргоферон к эффективным и безопасным препаратам для лечения основных респираторных вирусных инфекций.

*Ключевые слова:* Эргоферон, CD4-рецепторы, интерферон- $\gamma$ , гистаминовые рецепторы, релиз-активность, респираторные вирусные инфекции.

I.P. SHILOVSKY, PhD in Biology, State Scientific Center Immunology Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow  
USE OF COMBINED DRUGS IN TREATMENT OF RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

Diseases caused by viral infections of the respiratory tract occupy the first place in prevalence among all viral pathologies. Pathogens such as influenza virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus and others that are dangerous not only due to their direct negative effect on the human body, but by the fact that they strengthen the course of other inflammatory diseases of the respiratory tract, for example bronchial asthma. Development of new molecular research methods in immunology allowed revealing in detail the peculiarities of the life cycle of certain respiratory viruses, and understanding of the mechanisms of antiviral defense. According to modern concepts the immune system is a delicate and complicated mechanism of the antiviral response, in which one of the main roles is played by cells containing on their surface CD4-receptors. Also many studies proved the key role of interferon I, II and III type as the first line of antiviral defense. The knowledge accumulated as of today in the field of virology and immunology allows us to implement a comprehensive approach in the development of new antiviral drugs with the aim to achieve greater efficiency. This approach was successfully implemented with the creation of the drug Ergoferon containing a combination of affinity purified antibodies to CD4, interferon- $\gamma$  and histamine in a release-active form with antiviral, anti-inflammatory and antihistamine activity. Influence on the CD4-receptors enables the drug to activate the cascade of immunologic responses aimed at improving the protective properties of the body – to fight infectious agents, primarily viral in origin. Effects on the IFN system make an equivalent contribution to the effect on CD4-receptor to the antiviral properties of the drug. A unique combination of properties, high level of evidence of clinical efficacy, good tolerability and no adverse drug effects can refer Ergoferon to effective and safe drugs for treatment of the main respiratory viral infections.

*Keywords:* ergoferon, CD4 receptors, interferon- $\gamma$ , histamine receptors, release-activity, respiratory viral infections.

**В** настоящий момент уже имеется достаточно полное представление об организации и функционировании иммунной системы – тонкого и сложного механизма с множеством вариантов иммунного реагирования, опосредованного участием большого числа

иммунных клеток, в т. ч. несущих CD4-рецептор [1, 2]. В последние десятилетия в научной литературе появилось большое количество публикаций, посвященных роли клеток с CD4-рецепторами в функционировании иммунной системы в целом и в осуществлении противовирус-

ной защиты в частности [3, 4]. Проблема распространения респираторных вирусных заболеваний неизменно остается актуальной, поскольку заболеваемость ОРВИ растет. Этот факт обостряет потребность в поиске новых эффективных препаратов для лечения основных вирусных заболеваний, препаратов, влияющих на различные звенья иммунной системы, в т. ч. и на CD4-рецепторы, и характеризующихся высокой эффективностью, хорошей переносимостью и отсутствием нежелательных явлений, что позволило бы их назначать и детям, и людям пожилого возраста.

***CD4+Т-лимфоциты являются важным медиатором иммунологической памяти, снижение их числа или функциональной активности делает организм чувствительным к действию большого числа инфекционных агентов***

CD4 представляет собой мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig, основной функцией которого является участие в качестве ко-рецептора при взаимодействии антигена с главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса II, в результате чего запускается процесс активации Т-клеток [5]. CD4-рецепторы содержатся на поверхности большого числа клеток – кортикальных тимоцитов, части зрелых периферических Т-лимфоцитов (40–50% из них почти исключительно Т-хелперы), моноцитах [6].

Т-лимфоциты имеют на своей поверхности либо CD4 (у Т-хелперов), либо CD8-ко-рецептор (у цитотоксических Т-лимфоцитов) и Т-клеточный антигенраспознающий рецептор (TCR). Ассоциация CD4 с TCR-комплексом отмечается в процессе формирования ответа на антиген. Основная роль CD4 состоит в стабилизации взаимодействия TCR с молекулами МНС класса II [7].

CD4+Т-лимфоциты играют важную роль в функционировании иммунной системы: принимают участие в выработке антител В-клетками, повышают и поддерживают ответ CD8+Т-лимфоцитов, регулируют функцию макрофагов, координируют иммунные ответы при внедрении различных патогенов, регулируют иммунные реакции, тем самым контролируя аутоиммунитет и регулируя силу и продолжительность иммунного ответа. CD4+Т-лимфоциты являются важным медиатором иммунологической памяти, снижение их числа или функциональной активности делает организм чувствительным к действию большого числа инфекционных агентов [8].

В целом ряде исследований [9, 10] была показана роль CD4+Т-лимфоцитов в противовирусной защите. В лимфатических узлах CD4+Т-лимфоциты стимулируют прочие эффекторные клетки, способствуют взаимодействию CD8+Т-клеток и дендритных клеток и стимулируют пролиферацию CD8+ и клеток памяти с фенотипом CD8+. Клетки памяти CD4+ могут обуславливать синтез противовирусных цитокинов, таких как ИФН- $\gamma$ , восстановление популяции врожденных факторов, CD8+Т-клеток [11].

При инфицировании разворачивается следующий каскад событий: вирус, внедряясь, поражает различные типы клеток. Быстрая элиминация делящихся вирусов приводит к активации антигенпрезентирующих клеток (АПК) с помощью наследственно закодированных образ-распознающих рецепторов (PRRs) на их поверхности, которые определяют высокоуникальные патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMPs); каждая из PAMPs является маркером достаточно больших кластеров инфекционных агентов. При этом АПК захватывает антиген путем эндоцитоза и расщепляет его до пептидных фрагментов, которые связываются внутри клетки с молекулами МНС I или II класса и выставляются на поверхность клетки. АПК мигрируют во вторичные лимфоидные органы, где представляют вирусные белки на молекулах МНС II наивным CD4+Т-клеткам. Активированные АПК также синтезируют провоспалительные цитокины, ИФН, ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12 [12]. Некоторые из упомянутых факторов активируют клетки врожденного иммунитета и, таким образом, эффективно контролируют распространение вируса. Другие, например ИФН, оказывают влияние на инфицированные вирусом клетки. ИФН- $\alpha$  и - $\beta$  выступают в качестве первой линии защиты при вирусных инфекциях [13]. Доказана их способность индуцировать в клетке т. н. противовирусное состояние, когда под действием ИФН в цитоплазме клеток активируется синтез нуклеаз и протеаз – ферментов, которые деградируют вирусные белки и вирусную РНК и ДНК. ИФН- $\gamma$ , в отличие от ИФН- $\alpha$  и - $\beta$ , обладает большей иммуномодулирующей активностью, он способен активировать макрофаги, имеет опосредованный литический эффект, потенцирует действие других ИФН [14].

Наивные CD4+Т-клетки начинают интенсивно делиться и дифференцироваться, появляется большое количество Т-эффекторов со специализированной функцией. Наиболее изученными являются Т-хелперы Th1 и Th2, которые характеризуются выработкой ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 соответственно. Эффективность данных процессов, особенно у иммунологически «наивных хозяев», может определить дальнейший ход развития заболевания. В случае быстрого развертывания противовирусных механизмов и невысокой вирусной нагрузки и патогенности, инфекция уменьшается и большинство CD4+эффекторов погибает, но при этом остается популяция Т-клеток памяти с фенотипом CD4+, которые присутствуют в организме еще длительный период времени [15]. Т-клетки памяти с фенотипом CD4+ обладают уникальными функциональными свойствами, обеспечивающими их повышенной защитной способностью при повторном контакте с антигеном. Кроме того, CD4+Т-клетки играют еще одну важную роль при инфицировании и вакцинации. Помимо Th1 и Th2, CD4+Т-клетки после активации и экспансии дифференцируются в различные Т-хелперные субпопуляции с различными профилями цитокинов: Tregs, Th1, Th2, Th9, Th22, Tfh и Th17. Данные типы Т-клеток имеют различные функции в разворачивании иммунной реакции и поддержании баланса между компонентами иммунного ответа и защиты [16].

Успешная элиминация вируса часто опосредована комплексным ответом CD4+Т-клеток, которые охватывают

различные субпопуляции Th-клеток. Совместно разные субпопуляции T-клеток способны обусловить прямой противовирусный эффект, обеспечить участие В-клеток, цитотоксическое действие на инфицированные вирусом клетки. После повторной стимуляции T-клетки памяти с фенотипом CD4+ выполняют эффекторную функцию и ускоренно вырабатывают цитокины [17].

Таким образом, полученные на настоящий момент данные об иммунных биохимических процессах, опосредующих иммунную защиту, в т. ч. и противовирусную, доказывают сложность и иерархичность комплекса иммунных реакций. Сложность организации также подтверждается большим разнообразием клеток иммунной системы, участвующим в иммунной защите, их многофункциональностью и пластичностью, благодаря чему и достигается поддержание гомеостаза при встрече организма с чужеродными агентами. Рецептор CD4 содержится на поверхности большого числа иммунокомпетентных клеток и играет крайне важную роль в разворачивании иммунологических событий. Влияние на CD4-рецепторы влечет изменения на всех уровнях иммунного ответа, приводя к активации сложного комплекса иммунных реакций, обеспечивающих в т. ч. и противовирусное действие. Но нельзя и забывать о столь важном факторе, как ИФН, которые являются естественными белками, обладающими противовирусной активностью в отношении внутриклеточных форм вируса [18].

***У взрослых пациентов, принимающих Эргоферон, отмечено значимое увеличение ИФН-α и ИФН-γ по сравнению с группой контроля, в которой не принимали Эргоферон***

Таким образом, при создании препарата с противовирусными свойствами перспективен комплексный подход, позволяющий воздействовать сразу по нескольким направлениям. Данный комплексный подход был реализован при создании противовирусного препарата Эргоферон, в состав которого входит комбинация аффинно очищенных антител к CD4 (АТ CD4), к интерферону-γ (АТ ИФН-γ) и к гистамину (АТ Гис) в релиз-активной форме. Благодаря своему составу данный препарат обладает высокой противовирусной, противовоспалительной, антигистаминной и иммуномодулирующей активностью.

В ходе разработки и испытаний препарата было доказано, что АТ CD4 оказывают модулирующее влияние на функциональную активность CD4-рецептора, что приводит к нормализации иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и восстановлению субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20) [19].

АТ ИФН-γ повышают экспрессию ИФН-γ, ИФН-α/β, а также сопряженных с ними интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-10 и др.), улучшают лиганд-рецепторное взаимодействие (между ИФН-γ и его рецептором), восстанавливают цитокиновый статус; нормализуют концентрацию и функциональную активность естественных антител к ИФН-γ, являющихся важным фактором естественной противовирусной

толерантности организма. Активация интерферона и связанных с ним сигнальных путей стимулируют интерферон-зависимые биологические процессы – индукцию экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II типов и Fc-рецепторов, активацию моноцитов, стимуляцию NK-клеток, регуляцию синтеза иммуноглобулинов, реализацию Th1- и Th2-иммунного ответа. Интерферон-индуцирующая активность обеспечивается за счет конформационных изменений молекулы ИФН-γ в присутствии АТ ИФН-γ, что реализуется в увеличении образующихся лиганд-рецепторных комплексов и активации последующих этапов противовирусной защиты [20, 21].

Противовирусная активность АТ ИФН-γ при профилактическом, лечебном и лечебно-профилактическом пероральном введении была показана в условиях экспериментального заражения животных РНК (гриппозная инфекция на мышах и курах, включая птичий грипп и грипп, вызванный пандемическим вирусом H1N1) и ДНК (герпетическая инфекция на мышах и генитальный герпес у морских свинок) содержащими вирусами. Противовирусная активность препарата в отношении вируса гриппа и герпес-вирусов (ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, генитальный герпес) была подтверждена и в клинических исследованиях. Кроме того, в клинических исследованиях была доказана эффективность АТ ИФН-γ при ротавирусной, коронавирусной, калицивирусной, аденовирусной, респираторно-синцитиальной инфекциях [21].

Третий компонент Эргоферона – АТ Гис регулируют гистамин-зависимую активацию периферических и центральных H1-рецепторов, что реализуется в снижении тонуса гладкой мускулатуры, уменьшении сосудистой проницаемости. АТ Гис проявляют эффект антагониста по отношению к H4-рецепторам, подавляют высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов и сопутствующую продукцию лейкотриенов, снижают синтез молекул адгезии, хемотаксис эозинофилов и агрегацию тромбоцитов. Эффекты АТ Гис оказывают положительное влияние на опосредованные гистаминовыми рецепторами процессы воспаления и отека [22]. В отдельных экспериментальных исследованиях было показано, что АТ Гис обладают противоаллергическим, противоотечным, спазмолитическим действием [22]. В клинических исследованиях была подтверждена эффективность АТ Гис в лечении сезонного аллергического ринита у детей и подростков [23].

Эргоферон, являясь комплексным препаратом, объединяет свойства входящих в него компонентов, которые обладают синергичным действием [24]. На настоящий момент в литературе представлены результаты целого ряда клинических исследований, подтверждающие эффективность Эргоферона в лечении самых распространенных вирусных заболеваний (ОРВИ, грипп) у детей и взрослых, в т. ч. пожилого возраста [25]. Помимо очевидного клинического эффекта, состоящего в сокращении длительности и выраженности симптомов вирусных заболеваний (грипп, ОРВИ), препарат характеризуется отсутствием нежелательных явлений, в т. ч. и при такой сопутствующей патологии, как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма [26, 27], онко-

логические и сердечно-сосудистые заболевания [28]. Причем необходимо отметить, что эффект препарата наступает с первого дня лечения [29]. При лечении ОРВИ и гриппа на фоне приема Эргоферона также наблюдается торможение развития бактериальных осложнений и обострения хронических заболеваний [30].

**Влияние на CD4-рецепторы позволяет Эргоферону активировать каскад иммунологических реакций, направленных на повышение защитных свойств организма – на борьбу с инфекционными агентами, в первую очередь вирусного происхождения**

Анализ клеточного звена иммунной системы (CD4, CD8, CD16) и значений иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 при приеме Эргоферона продемонстрировал значимое возрастание указанных параметров. У взрослых пациентов, принимающих Эргоферон, отмечено значимое увеличение ИФН-α и ИФН-γ по сравнению с

группой контроля, в которой не принимали Эргоферон [30]. Также подтверждено наличие у препарата и антигистаминных свойств, что выражалось в снижении уровня гистамина в сыворотке крови в период реконвалесценции по сравнению с группой контроля [31].

В педиатрической практике при приеме Эргоферона при ОРВИ, помимо достоверного уменьшения основных симптомов заболевания, уже на 3-й день отмечалось статистически значимое повышение уровня ИФН-α, ИФН-γ и IgA по сравнению с группой контроля соответственно [32].

Таким образом, влияние на CD4-рецепторы позволяет Эргоферону активировать каскад иммунологических реакций, направленных на повышение защитных свойств организма – на борьбу с инфекционными агентами, в первую очередь вирусного происхождения. Воздействие на систему ИФН вносит равноценный вклад в противовирусную защиту, и благодаря синергизму отмечается усиление противовирусной активности. Влияние на гистамин-зависимые реакции, наряду с модифицирующим эффектом АТ Гис, способствует эффективной борьбе с симптомами заболеваний.



#### ЛИТЕРАТУРА

- Laidlaw BJ, Craft JE, Kaech SM. The multifaceted role of CD4(+) T cells in CD8(+) T cell memory. *Nat Rev Immunol*, 2016 Feb, 16(2): 102-11.
- Tubo NJ, Jenkins MK. CD4+ T Cells: guardians of the phagosome. *Clinical Microbiology Reviews*, 2014, 27(2): 200-213.
- Meng X, Yang J, Dong M, Zhang K, Tu E, Gao Q et al. Regulatory T cells in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol*, 2016 Mar, 13(3): 167-79.
- Spitz C, Winkels H, Bürger C, Weber C, Lutgens E, Hansson GK et al. Regulatory T cells in atherosclerosis: critical immune regulatory function and therapeutic potential. *Cell Mol Life Sci*, 2016 Mar, 73(5): 901-22.
- Ryu SE, Truneh A, Sweet RW, Hendrickson WA. Structures of an HIV and MHC binding fragment from human CD4 as refined in two crystal lattices. *Structure*, 1994 Jan, 15,2(1): 59-74.
- Ярилин А.А. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов: обзор. *Иммунология*, 2010, 31(3): 153-168.
- Звездова Е.С., Гриненко Т.С., Побезинская Е.Л., Побезинский Л.А., Казанский Д.Б. Корецепторная функция CD4 в ответе на молекулу МНС класса I. *Молекулярная биология*, 2008, 42(4): 662-672.
- Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of Effector CD4 T Cell Populations. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 445-489.
- Brown DM, Lee S, Garcia-Hernandez Mde L, Swain SL. Multifunctional CD4 cells expressing gamma interferon and perforin mediate protection against lethal influenza virus infection. *J Virol*, 2012, 86: 6792-803.
- Zens KD, Farber DL. Memory CD4 T cells in influenza. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 386: 399-421.
- Strutt TM, McKinsty KK, Dibble JP, Winchell C, Kuang Y, Curtis JD, et al. Memory CD4+ T cells induce innate responses independently of pathogen. *Nat Med*, 2010, 16: 558-564.
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, 140: 805-820.
- Doly J, Civas A, Navarro S, Uze G. *Type-I interferons – expression and signalization. Cellular and molecular life sciences*, 1998, 54(10): 1109-1121.
- Medical microbiology: 4-th Ed. E. by S. Baron. University of Texas Medical Branch at Galveston. 1996. Ch. 49.
- McKinstry KK, Strutt TM., Swain S L. Regulation of CD4+ T-cell contraction during pathogen challenge. *Immunol. Rev.*, 2010, 236: 110-124.
- Zygmunt B, Veldhoen M. T helper cell differentiation more than just cytokines. *Adv Immunol*, 2011, 109: 159-96.
- Swain SL, McKinstry KK, Strutt TM. Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(2): 136-148.
- Iijima N, Iwasaki A. Access of protective antiviral antibody to neuronal tissues requires CD4 T-cell help. *Nature*, 2016, 533(7604): 552-6.
- Дмитриев А.Н. Релиз-активные лекарственные препараты – новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы). *Практ. медицина*, 2014, 7(83): 14-20.
- Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*, 2013, 44(3): 54-76.
- Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы (история одного исследования). М.: Издательство РАМН, 2008, 336.
- Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Детские инфекции*, 2014, 1:40-45.
- Петров В.И., Смоленов И.В., Сапунова Н.И., Котельникова М.П., Эпштейн О.И. Прогистам в лечении сезонного аллергического ринита у детей и подростков: простое слепое рандомизированное сравнительное исследование. Тез. докл. II Всероссийского конгресса по детской аллергологии. М., 2003, 164.
- Заплатников А.Л. Современные подходы к терапии ОРВИ у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2015, 3-4.
- Ржанникова Н.И., Ржанникова А.Н., Соловьева Е.Ю. Клиническая эффективность Эргоферона при острых респираторных вирусных инфекциях у пожилых. *Академический журнал Западной Сибири*, 2012, 3: 45.
- Княжеская Н.П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы (по материалам XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство»). *Поликлиника*, 2012, 3: 92-95.
- Сабитов А.У., Ершова А.В. Оптимизация лечения острой респираторной вирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой. *Практическая медицина*, 2015, 2(87): 85.
- Шапалова Ю.С. Клинико-фармакологическое обоснование и опыт применения инновационного релиз-активного препарата в лечении острых респираторных вирусных инфекций. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 2: 4-8.
- Аверьянов А.В., Бабкин А.П., Барт Б.Я., Волчекский А.Л., Минаева Е.С., Козырев О.А. и соавт. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа – результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012, 57(7-8): 23-30.
- Веровщиков В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении Эргоферона. *Антибиотики и химиотерапия*, 2011, 56: 9-10.
- Веровщиков В.К., Борзунов В.М., Кузнецов П.Л., Удилов В.С. Совершенствование этиопатогенетической терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций при использовании иммунотропных препаратов. IV Ежегодный всероссийский конгресс по инфекционным болезням. М., 2012, 85.
- Крамарьев С.О., Закордонец Л.В. Досвід застосування препарату «Ергоферон» у дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями. *Современная педиатрия*, 2014, 8(64): 1-4.