

М.Л. ДЕРБЕНЕВА¹, к.м.н., А.Л. ГУСЕВА², к.м.н.

¹ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва

² Кафедра оториноларингологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

ПРЕПАРАТЫ СЕРЕБРА

В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОСА

В статье рассмотрены особенности антибактериального, фунгицидного и противовирусного механизмов действия препаратов серебра, а также причины востребованности препаратов этой группы в условиях современной медицины. Подробно представлены наиболее широко применяемые серебросодержащие препараты – Колларгол и Протаргол, особенности их применения при лечении воспалительных заболеваний носа в клинической практике.

Ключевые слова:

препараты серебра

Протаргол

воспалительные заболевания носа

Бактерицидные свойства серебра и его соединений известны давно. Для очищения воды уже в Древней Греции и Риме использовались антибактериальные свойства серебряных сосудов и серебряных монет. В индусской аюрведической и религиозной литературе упоминается об обеззараживании воды путем погружения в нее раскаленного серебра либо при длительном контакте с металлическим серебром при нормальных условиях [1, 2]. Препараты серебра широко использовались в медицине в 20–40-е гг. прошлого столетия. С появлением антибиотиков интерес к серебросодержащим препаратам упал, но в последнее время возобновился.

Первоначальная ставка на антибиотики как на панацею не оправдала себя. Более того, широкое использование антибиотиков выявило ряд негативных факторов. Во-первых, это быстрое появление и распространение антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, что не только вызывает необходимость постоянной разработки новых антибактериальных препаратов, но и остро ставит проблему нозокомиальной инфекции с множественной лекарственной резистентностью, имеющей различную генетическую природу [3]. Во-вторых, антибактериальные препараты негативно влияют на микробиоценоз органов. Изменение микробиологии различных органов (полости носа, глотки, кишечника и др.), являющихся естественным резервуаром индигенной микрофлоры, приводит не только к нарушению их функции, но и к выраженным патоморфологическим изменениям в организме. Это связано с тем, что одной из важнейших функций индигенной микрофлоры является ее участие в формировании колонизационной устойчивости, т. е. предотвращении заселения организма хозяина патогенными либо условно-патогенными микроорганизмами [4]. Развивающиеся вследствие широкого и порой нерационального применения антибиотиков дисбактериозы сами по себе повышают восприимчивость организма к различным заболеваниям, а потому требуют тщательной коррек-

ции. В-третьих, антибактериальные препараты не действуют на вирусы, следствием чего явился рост вирусных инфекций при необоснованно широком использовании антибиотиков.

Все эти факторы заставили клиницистов вновь обратить свое внимание на серебросодержащие препараты, отличающиеся по механизму антибактериального действия от антибиотиков и обладающие дополнительно противовирусной активностью.

Для объяснения ингибирующего действия серебра на микробную клетку было предложено три основных механизма: вмешательство в перенос электрона, связывание ДНК и взаимодействие с мембраной клетки.

Одной из важнейших функций индигенной микрофлоры является ее участие в формировании колонизационной устойчивости, т. е. предотвращении заселения организма хозяина патогенными либо условно-патогенными микроорганизмами

Такое влияние очень малых концентраций положительных ионов металлов на биологические объекты получило название олигодинамического действия. В его основе лежит механизм взаимодействия с тиоловыми группами ферментов. Формирование комплексов с сульфогидрильными группами может инактивировать ферменты поверхности клетки и изменять процессы дыхания в мембране клетки. Серебро химически связывает скелетные и функциональные протеины бактерий в виде органических сульфидов, а также производит структурные изменения в бактериях и взаимодействует с нуклеиновыми кислотами [5]. Связанные с ДНК ионы серебра блокируют транскрипцию, а связанные с компонентами поверхности клетки прерывают дыхание бактерии и синтез АТФ (аденозинтрифосфата). В экспериментальных работах показано, что активность серебра также связана с «раскручиванием» ДНК клеток [6, 7]. У некоторых бактерий необратимое взаимодействие ионов серебра с цистеиновым остатком в изомеразе фосфоманнозы прерывает синтез стенок клетки, что в свою очередь ведет к ее гибели [8]. Ионы серебра

подавляют усвоение фосфатов, угнетают функции ДНК, ингибируют трансмембранный транспорт органических и неорганических веществ [9]. Действие иона серебра на микробную клетку происходит в две стадии: 1) адсорбция; 2) активный транспорт иона в клетку. До 90% поглощенных ионов серебра задерживаются в мембране, метаболизм микробной клетки нарушается в результате инактивации ферментов и белков-переносчиков (пермеаз). С помощью электронной микроскопии показано, что под действием ионов серебра происходят морфологические изменения в бактериальных клетках, в результате чего форма клеток искажается, на поверхности появляются пузырьки [10].

Доказана эффективность препаратов серебра против разнообразных обычных грибковых патогенов (*Candida albicans*, *Candida glabrata* и др.), что особенно важно в детской практике, т. к. при их применении не развивается дисбиоз. Самый замечательный аспект проведенных фунгицидных экспериментов – то, что ионы серебра показали эффективность даже против стойких спор, некоторых грибов [11].

Препараты серебра обладают значительным противовирусным действием. Л.А. Кульский доказал, что серебро в концентрации 1 мг/л серебра в течение 30 с вызывает полную инактивацию вирусов гриппа штаммов А1, В и Мистрис-штамма [12]. Л.В. Григорьева показала, что полная инактивация бактериофага кишечной палочки №163, вирусов Коксаки серотипов А5, А7, А14 достигается концентрациями серебра 0,5–5,0 мг/л [13]. Кроме того, при изучении действия раствора в различных концентрациях на культурах клеток отмечено угнетение репродукции вирусов, вызывающих инфекционный ринотрахеит и вирусную диарею, в концентрации 0,25–0,5% [14].

Длительную историю применения препараты на основе серебра имеют при воспалительных заболеваниях носа. Этиологическими факторами развития острого ринита, синусита, аденоидита являются вирусы, бактерии, а в формировании хронического процесса большую роль, помимо бактерий, начинает играть грибковая флора. Уникальные особенности антибактериального, противогрибкового и противовирусного действия серебросодержащих препаратов обуславливают их широкое применение в комплексной терапии этих заболеваний в детской и взрослой практике. Наибольшее распространение получили препараты коллоидного серебра, к которым относятся Колларгол и Протаргол.

Серебро химически связывает скелетные и функциональные протеины бактерий в виде органических сульфидов, а также производит структурные изменения в бактериях и взаимодействует с нуклеиновыми кислотами

Колларгол (*Collargolum*; син. *Argentum colloidale*) представляет собой зеленовато- или синевато-черные пластинки с металлическим блеском с 70–75%-ным содер-

жанием серебра, растворимые в воде с образованием коллоидного раствора. Применяется наружно в виде 1–2%-ного раствора.

Протаргол (*Protargolum*; син. *Argentum proteinicum*) – коричневый аморфный порошок, легко растворимый в воде, содержит 7–8% серебра. Применяют наружно в виде 1–2%-ного раствора. Протаргол также оказывает вяжущее действие на слизистую носа. В основе этого действия Протаргола лежит образование защитной пленки из альбуминатов, что изменяет поверхностное натяжение слизистой оболочки и приводит к снижению ее чувствительности к инфекционным агентам, а также уменьшает просвет капилляров, тем самым тормозя воспалительные процессы. Это объясняет слабовыраженный сосудосуживающий эффект Протаргола – не вызывает осложнений в виде медикаментозного ринита при длительном применении [15]. В аптечные прописи Протаргол вошел с 1964 г. в форме 2%-ного раствора. За годы практики он зарекомендовал себя как высокоэффективное средство и снискал самые положительные отзывы специалистов.

Уникальные особенности антибактериального, противогрибкового и противовирусного действия серебросодержащих препаратов обуславливают их широкое применение в комплексной терапии этих заболеваний в детской и взрослой практике

Многочисленные клинические исследования подтвердили эффективность Протаргола в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, грибковая флора. Так, в микробиологическом исследовании, проведенном на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, была доказана антимикробная активность *in vitro* протеината серебра в виде 2%-ного водного раствора в отношении основных бактериальных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей: *Staphylococcus spp.* (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. cohnii*), *Streptococcus spp.* (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria spp.* (*Neisseria subflava*), *Burkholderia* [16]. А.И. Крюкова и соавт. отметили инактивацию взвеси бластоспор полирезистентного штамма *Candida tropicalis*, выделенного от больного ребенка с грибковым аденоидитом, 0,1%-ным раствором Протаргола [17].

При гнойных синуситах наиболее эффективен Протаргол в комплексной терапии в сочетании с элиминационной (ирригационной) терапией, направленной на удаление с поверхности слизистой оболочки вирусных и бактериальных агентов, вязкой слизи. При этом препараты серебра наносятся на очищенную слизистую, что способствует их легкому проникновению в глубину тканей, т. к. они не осаждают ни белков, ни соли, максимально проявляя при этом свое антибактериальное действие. В стадии серозной экссудации при острых ринитах наибольшее

шим образом проявляются противовирусный и вяжущие свойства протеината серебра [18, 19].

При остром рините детям младше 6 лет Протаргол назначают по 1–2 капли 3 р/сут, взрослым и детям старше 6 лет – по 2–3 капли 3 р/сут. У детей старше 6 лет и взрослых допустимо использование спрея (по 1 впрыску 3 р/сут). Длительность применения при остром процессе обычно составляет 1 нед., при хроническом рините – 14 и более дней [20].

При промышленном производстве Протаргола серебро сначала связывают с белковым субстратом, который затем высушивают, получая при этом сухой экстракт, подлежащий длительному хранению

Среди побочных эффектов препаратов серебра можно отметить аллергические реакции. В связи с этим перед применением следует нанести небольшое количество средства на локтевой сгиб для выявления индивидуальной непереносимости его компонентов. Следует особенно отметить, что за полувековую практику применения раствора Протаргола не было зафиксировано случаев накопления серебра в организме и развития аргириоза.

Одним из существенных недостатков Протаргола является необходимость использовать его только свежим. Срок годности с момента приготовления не превышает 30 дней. Это связано с тем, что полученные после приготовления раствора активные ионы серебра постепенно переходят в связанное состояние, теряя свою активность в качестве окислителей. При промышленном производстве Протаргола серебро сначала связывают с белковым субстратом, который затем высушивают, получая при этом

сухой экстракт, подлежащий длительному хранению. Продаваемый же в аптеке раствор Протаргола изготавливают непосредственно в производственном отделе аптеки из сухого экстракта путем его растворения в дистиллированной воде в определенной пропорции, что переводит ионы серебра в активное состояние из белковых комплексов в воду в результате реакции диссоциации. Приобрести сухой экстракт и самостоятельно его развести до последнего времени было невозможно в связи с тем, что необходимо соблюдение методики приготовления и точное взвешивание всех необходимых ингредиентов. Это приводило к тому, что в небольших аптеках, не имеющих свой производственный отдел, Протаргол не продавался, что значительно ограничивало его распространение и использование.

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

Таким образом, огромный опыт применения препаратов серебра, подкрепленный многочисленными клиническими испытаниями, свидетельствует об их высокой эффективности и удовлетворительном профиле безопасности в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух у детей и взрослых. Их рациональное применение способствует быстрому купированию воспаления слизистой оболочки, не только улучшая самочувствие, но и снижая риск развития возможных осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

- Lansdown AB. Silver in health care: Antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol*, 2006. 33: 17–34.
- Brett DW. A discussion of silver as an antimicrobial agent: alleviating the confusion. *Ostomy Wound Manage*, 2006. 52(1): 34–41.
- Страчунский Л.С. β-лактомазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2005. 1: 2–6.
- Хавкин А. И., Жихарева Н. С. Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза. *Рус. мед. журн.*, 2006. 14(19): 1386–1389.
- Tilton RC, Rosenberg B. Reversal of the silver inhibition of microorganisms by agar. *Appl Environ Microbiol*, 1978. 35(6): 1116–20.
- Trevors JT. Silver resistance and accumulation in bacteria. *Enzyme Microb Technol*, 1987. 9: 331–33.
- Batarseh KI. Anomaly and correlation of killing in the therapeutic properties of silver (I) chelation with glutamic and tartaric acids. *J Antimicrob Chemother*, 2004. 54(2): 546–8.
- Wells TN, Scully P, Paravicini G, Proudfoot AE, Payton MA. Mechanism of irreversible inactivation of phosphomannose isomerases by silver ions and flomazine. *Biochemistry*, 1995. 34(24): 7896–903.
- Савадян Э.Ш., Мельникова В.М., Беликов Г.П. Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков. *Антибиотики и химиотерапия*, 1989. 11(34): 874–878.
- Каннер Е.В., Усенко Д.В., Максимов М.Л., Горелова Е.А. Современные подходы к терапии острого ринофарингита у детей. *Рус. мед. журн.*, 2014. 21: 1541–1543.
- Wright JB, Lam K, Hansen D, Burrell RE. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. *Am J Infect Control*, 1999. 27(4): 344–50.
- Кульский П.А. Серебряная вода. К.: Наук. думка, 1987.
- Григорьева Л.В. Санитарная бактериология и вирусология водоемов. М.: Медицина, 1975.
- Coward JE, Carr HS, Rosenkranz HS. Silver sulfadiazine: effect on the ultrastructure of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1973. 3(5): 621–4.
- Щербаков А.Б., Корчак Г.И., Сурмашева Е.Б., Скороход И.М., Михиенкова А.И. Препараты серебра: вчера, сегодня, завтра. *Фармацевт. журн.*, 2006. 5: 45–57.
- Morrill K, May K, Leek D, Langland N, Jeane LD, Ventura J, Skubisz C, Scherer S, Lopez E, Crocker E, Peters R, Oertle J, Nguyen K, Just S, Orian M, Humphrey M, Payne D, Jacobs B, Waters R, Langland J. Spectrum of antimicrobial activity associated with ionic colloidal silver. *J Altern Complement Med*, 2013. 19(3): 224–31. doi: 10.1089/acsm.2011.0681.
- Крюков А.М., Ивойлов А.Ю., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Мачулин А.И. Экспериментальное обоснование применения новых методик при терапии грибковых аденоидов у детей. *Вестн. оторинолар.*, 2014. 4: 49–51.
- Зверева Н.Н. Инфекционно-воспалительные заболевания носоглотки и придаточных пазух носа при ОРЗ. *Рус. мед. журн.*, 2014. 22(25): 1854–1857.
- Davenport HA. Protargol; old and new. *Stain Technol*, 1948. 23(4): 219.
- Сичинава И.В. Протаргол в лечении риносинусита у детей. *Рус. мед. журн.*, 2015. 23(14): 844–846.