

# Весенний сезон острых респираторных инфекций: что это означает для коморбидного пациента и как к нему подготовиться

✉ В.Н. Шишкова

*ГБУЗ “Центр патологии речи и нейрореабилитации”  
Департамента здравоохранения города Москвы*

В обзоре приводятся современные данные о факторах риска и патогенезе различных осложнений острых респираторных инфекций у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярными и метаболическими нарушениями. Представлены рекомендации международных экспертов по стратегиям лечения сердечно-сосудистых заболеваний, которых необходимо придерживаться у коморбидных пациентов в период сезонных респираторных инфекций. В статье также содержатся данные о клинико-фармакологических свойствах препарата Милдронат (мельдоний) применительно к категории коморбидных пациентов, обсуждаются иммуномодулирующие свойства этого препарата и перспективы его применения в условиях распространения сезонных респираторных заболеваний.

*Ключевые слова:* острые респираторные инфекции, коморбидные пациенты, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, Милдронат.

**Острые респираторные инфекции (ОРИ)** представляют собой группу сезонных простудных заболеваний, причиной которых могут служить более 300 различных видов вирусов, бактерий, грибов и простейших микроорганизмов [1]. Указанные инфекции являются актуальной проблемой современной медицины, особенно в нестабильные климатические периоды, сопровождающиеся резкими колебаниями температуры и влажности воздуха в окружающей среде. Чаще всего это происходит в межсезонье — зимне-весенний и осенне-зимний периоды, когда традиционно возрастает заболеваемость гриппом и другими ОРИ.

По данным **Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)**, ежегодно в мире ОРИ заражаются до 100 млн. человек, из которых почти 4 млн. умирают от осложнений [2].

*Контактная информация:* Шишкова Вероника Николаевна, veronika-1306@mail.ru

Известно, что при любой ОРИ могут возникать такие осложнения, как поражение сердца, почек, воспаление легких, тяжелая постинфекционная астения и обострение хронических болезней. В зоне риска развития тяжелых состояний и осложнений при ОРИ находятся в большей степени такие группы населения, как беременные женщины, пожилые люди или пациенты любого возраста с различными сопутствующими заболеваниями.

Недавняя вспышка коронавирусной инфекции (COVID-19) в конце 2019 г. в Китае, на сегодняшний день уже объявленная ВОЗ пандемией, представляет серьезную медицинскую проблему в связи с малой изученностью этого возбудителя и особенностей течения вызываемого им заболевания и осложнений. Безусловно, многое было уже изучено в ходе предыдущих эпидемий, включая такие, как тяжелый острый респираторный синдром, или

атипичная пневмония, ближневосточный респираторный синдром и грипп H1N1, но в настоящее время стало понятно, что их отдаленные последствия для здоровья недооценены [3]. На сегодняшний день уже описаны острые и хронические сердечно-сосудистые осложнения пневмонии, которые имеют значительную распространенность и являются результатом различных механизмов, включая относительную ишемию, системное воспаление и патогенопосредованное повреждение миокарда. Однако существуют лишь ограниченные опубликованные данные о сердечно-сосудистых осложнениях после вирусных эпидемий. Современная пандемия COVID-19 подчеркивает необходимость повышения осведомленности о непосредственных и долгосрочных последствиях вирусной инфекции, а также тот факт, что имеются значительные пробелы в знаниях, которые необходимо устранить в будущих исследованиях [4].

Причиной, отчасти объясняющей развитие тяжелых осложнений, может быть опасная тенденция, существующая в настоящее время, — легкомысленное или пренебрежительное отношение самих пациентов к своему здоровью и начинающемуся инфекционному заболеванию. Так, согласно данным исследований, почти 75% населения считают ОРИ банальной простудой и не обращаются к врачу сразу при появлении первых симптомов, а занимаются самолечением и продолжают вести свой обычный образ жизни, не ограничивают контакты и не соблюдают элементарные правила респираторной гигиены, что в итоге может привести к трагедии. Но большинству из заболевших всё-таки приходится обращаться за врачебной помощью в тот момент, когда ситуация значительно ухудшается и развиваются грозные осложнения — пневмония, респираторный дистресс-синдром (острая дыхательная недостаточность) или обострение **сердечно-сосудистых заболеваний** (ССЗ) [1, 3–5].

Сердечно-сосудистые осложнения гриппа, включая миокардит, острый инфаркт миокарда и обострение сердечной недостаточности, хорошо известны и описаны во время предыдущих исторических эпидемий [5]. Тяжесть острого респираторного дистресс-синдрома и риск неблагоприятных исходов увеличиваются у пациентов с ССЗ. Такие состояния, как артериальная гипотензия, тахикардия, брадикардия, аритмия или внезапная сердечная смерть, были отмечены у пациентов с атипичной пневмонией. Авторы первых сообщений о случаях COVID-19 предполагали, что пациенты с сопутствующими заболеваниями подвержены более высокому риску осложнений и смертности, поскольку до 50% госпитализированных пациентов имели хронические заболевания [4]. В самом большом опубликованном на сегодняшний день клиническом наблюдении за когортой пациентов с COVID-19 были описаны такие осложнения, как острое повреждение миокарда (проявляющееся повышенным уровнем высокочувствительного тропонина I), шок и аритмия у 7,2; 8,7 и 16,7% пациентов соответственно, большинству потребовалось проведение интенсивной терапии [6].

Хронические ССЗ могут становиться нестабильными в условиях вирусной инфекции вследствие дисбаланса между вызванным патогеном увеличением метаболических потребностей миокарда и снижением сердечного резерва. Пациенты с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью могут подвергаться особому риску в результате разрыва атеросклеротической бляшки в коронарной артерии вследствие вызванного вирусом системного воспаления. Описанные прокоагулянтные эффекты системного воспаления могут увеличивать вероятность развития тромбоза стента, поэтому в ряде случаев специалисты могут рассматривать усиление антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших реваскуляризацию. В результате оценки последних данных клинических наблюдений за пациен-

тами с COVID-19 было предложено очень строгое соблюдение режима применения всех препаратов, стабилизирующих течение ССЗ (антиагреганты, статины, антикоагулянты, антигипертензивные, кардиометаболические препараты и т.д.), в качестве возможной терапевтической стратегии, предупреждающей развитие осложнений [4, 6, 7].

Таким образом, пациент с ССЗ, заразившись, может погибнуть от ухудшения имеющейся сердечной патологии, пациент с бронхиальной астмой, хроническим бронхитом или хронической обструктивной болезнью легких – от пневмонии или дыхательной недостаточности, а у пациента с **сахарным диабетом (СД)** и другими метаболическими нарушениями может произойти быстрая генерализация инфекции и развитие бактериальных осложнений (синусит, позадиглоточный абсцесс, пневмония, пиелонефрит, сепсис и т.д.).

### **Какие еще факторы предрасполагают к развитию осложнений ОРИ?**

Важно помнить, что именно слизистая оболочка **верхних дыхательных путей (ВДП)** является барьером и одновременно входными воротами для патогенных микроорганизмов – различных респираторных вирусов, бактерий, а также вирусно-бактериальных ассоциаций, наиболее часто вызывающих тяжелое течение болезни. Выраженность повреждающего действия микроорганизмов зависит от многих факторов: патогенности самого возбудителя и способности организма сопротивляться этой инфекции, которая определяется собственными силами естественной защиты организма в целом и ВДП в частности [1, 3, 4].

Острые респираторные инфекции оказывают целый спектр неблагоприятных эффектов, главными из которых являются нарушение мукоцилиарного клиренса и снижение местного иммунитета слизистых оболочек ВДП. Защита слизистой оболоч-

ки дыхательной системы осуществляется благодаря мукоцилиарному клиренсу и иммунным механизмам. Мукоцилиарный клиренс – это движение ресничек дыхательного эпителия, которое у здоровых людей в нормальных условиях является важным механизмом очищения респираторного тракта, поскольку благодаря ему происходит удаление секрета, содержащего инфекционные агенты. В случае повреждения эпителия, нарушения мукоцилиарного клиренса и несостоятельности местной иммунной системы патогенным микроорганизмам удается преодолеть все защитные барьеры и фиксироваться на слизистых оболочках, после чего начинается процесс их быстрого размножения и расселения.

С этого момента к защите подключается иммунная система организма, если нет состояния иммунодефицита. Иммунная защита осуществляется благодаря системе белков комплемента, макрофагов, лимфоцитов и иммуноглобулинов, т.е. клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Одним из важнейших иммуноглобулинов слизистых оболочек ВДП является иммуноглобулин А. Он представляет собой часть врожденного неспецифического иммунитета быстрого реагирования, который есть у каждого человека. В норме существует баланс между факторами внешней среды и защитной системой организма. Это равновесие довольно неустойчиво и может нарушаться при определенных условиях, например, при переохлаждении, сильном переутомлении, остром или хроническом стрессе, загрязнении воздуха, хронической вирусной инфекции или имеющихся сопутствующих заболеваниях (чаще всего это ССЗ, **цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ)**, хронические заболевания ЛОР-органов или дыхательных путей и СД). Следует отметить, что именно СД и его скрытые ранние формы – нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак (предиабет) – значительно влияют на состояние гуморального и клеточного звеньев иммунитета и характере

ризуются повышенной обсемененностью слизистых оболочек патогенной бактериальной флорой, что приводит к быстрому развитию генерализованного патологического воспалительного процесса [8].

### Метаболические нарушения в современном мире

Заболеваемость СД во всем мире на сегодняшний день достигла эпидемических уровней и продолжает постоянно возрастать. Согласно данным ВОЗ, в 2015 г. в мире насчитывалось приблизительно 415 млн. больных СД. Эпидемиологи ВОЗ прогнозируют, что к 2040 г. численность больных СД превысит 500 млн., из них 90% составят больные СД 2-го типа [9]. Возраст больных СД на момент дебюта заболевания постепенно снижается, отмечается такой тревожный факт, как повышение риска развития СД 2-го типа у подростков и детей. Учитывая такую высокую распространенность СД, неудивительно, что с этой проблемой приходится сталкиваться специалистам разного профиля. Сахарный диабет приводит к развитию многообразных метаболических расстройств, что является причиной поражения практически всех систем организма. Диабетические микро- и макрососудистые осложнения, такие как ретинопатия, нефропатия, атеросклероз сосудов сердца, головного мозга и конечностей, достаточно хорошо изучены и описаны, однако состоянию иммунитета при СД уделяется не так много внимания [8–10].

### Патогенетические основы развития осложнений ОРИ у пациентов с СД

Описано несколько причин высокой восприимчивости к инфекциям у пациентов с СД. Однако самыми важными можно считать различные нарушения защитных функций иммунной системы, усиление процессов клеточной адгезии микроорганизмов, наличие микро- и макроангиопатии, невропатии, а также повышенную

частоту консервативных и хирургических вмешательств [10]. Дополнительным фактором является склонность к катаболическим процессам. Так, описаны изменения синтеза антител В-лимфоцитами, снижение фагоцитарной активности макрофагов и лейкоцитов, ослабление регенерационной способности всех тканей и снижение барьерной функции слизистых оболочек. При изучении мукоцилиарного клиренса, являющегося основным защитным механизмом ВДП, было выявлено достоверное его снижение при СД [8, 10, 11]. Время назального мукоцилиарного клиренса у больных СД в 2,5 раза больше, чем у здоровых лиц, а рН носового секрета сильно повышен по сравнению с нормальными значениями [12].

Также при СД характерна повышенная обсемененность слизистой оболочки носа *Staphylococcus aureus*. По данным В.А. Lipsky et al., до 30% пациентов с СД являются носителями *S. aureus* в носовой полости по сравнению с 11% в общей популяции [13]. Известно, что частота носительства *S. aureus* напрямую связана с уровнем HbA1c (гликированный гемоглобин) и коррелирует с частотой госпитализаций по поводу декомпенсации СД [12, 13]. Эти данные позволяют предположить, что высокая частота носительства *S. aureus* на слизистых ВДП определяется у больных СД с неудовлетворительным гликемическим контролем [14]. Описаны изменения, которые происходят на слизистой полости рта и глотки под влиянием метаболических нарушений, свойственных СД. Ксеростомия – это сухость слизистой полости рта, которая является одним из самых известных симптомов СД и встречается у большинства пациентов [15]. Было установлено, что возраст, пол и длительность заболевания практически не влияют на слюноотделение, однако у больных СД с недостаточным контролем гликемии стимулированное слюноотделение околоушных желез было достоверно слабее, чем у здоровых людей

и у больных СД с удовлетворительным гликемическим контролем [16].

У большинства больных СД отмечается атрофия слизистой оболочки ВДП, а морфологические ее изменения характеризуются инфильтрацией лейкоцитами и лимфоцитами, десквамацией эпителиальных клеток, появлением участков низкоцилиндрического и даже плоского эпителия [17]. Помимо этого, состав микрофлоры в очагах воспаления у больных СД отличается от такового у пациентов, не страдающих СД [18]. Наличие диабетической нефропатии, приводящей к нарушению выделительной функции почек, также требует коррекции доз многих препаратов, в том числе антибактериальных. Однако известно, что некоторые антибиотики обладают нефротоксичностью и приводят к быстрому развитию почечной недостаточности у пациентов с СД [19].

Таким образом, течение любых воспалительных заболеваний ВДП у больных СД отличается от такового у пациентов без СД, что часто приводит к развитию осложнений и даже к летальному исходу, особенно у пациентов с недостаточным метаболическим контролем. Известно, что СД является состоянием, ускоряющим развитие многих ССЗ, в том числе ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Действительно, процессы, запускающие эти заболевания, а именно развивающаяся инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, повышение активности ренин-ангиотензиновой системы, атерогенная дислипидемия и прокоагуляционные изменения, стартуют практически с момента начала СД [20]. Поэтому в лечении пациентов с СД на сегодняшний день приоритеты отдаются препаратам, улучшающим течение ССЗ, включая метаболическую терапию.

Традиционно в клинической практике применяются парциальные ингибиторы  $\beta$ -окисления жирных кислот, повышающие эффективность использования кислорода и переключающие метаболизм

миокарда на более экономные пути утилизации глюкозы [21]. Яркий представитель этой группы – препарат Милдронат (мельдоний), оказывающий мультимодальное действие на все базисные звенья патогенеза ишемического повреждения клеток. Милдронат является активно используемым кардиометаболическим препаратом, применение которого также способно снизить лекарственную нагрузку на пациента, так как он может заменить сразу несколько препаратов и не оказывает влияния на активность цитохрома P450 3A4, результатом чего является отсутствие межлекарственного взаимодействия. Мультимодальный механизм действия Милдроната в терапии пациентов с различными ССЗ и ЦВЗ обеспечивает адаптацию клеточного метаболизма к ишемическим нарушениям, снижение периферического сосудистого сопротивления, улучшение микроциркуляции без синдрома обкрадывания, улучшение реологических свойств крови, положительно влияет на углеводный и липидный метаболизм, а также улучшает качество жизни пациентов [21].

### **Милдронат – новые возможности для коморбидного пациента**

Как установлено в клинических и экспериментальных исследованиях последних лет, Милдронат не только положительно влияет на параметры метаболизма, но и может оказывать иммуномодулирующее действие. В эксперименте Милдронат показал себя активным индуктором интерферона при его одновременном назначении с антигеном у мышей. Также была продемонстрирована его способность активировать макрофаги, реакцию розеткообразования Т- и В-лимфоцитов и защитное действие против вируса гриппа при использовании в сочетании с профилактической вакцинацией [22]. Эти свойства Милдроната позволили предложить его использование в качестве иммуoadъюванта, в частности при вакцинации против гриппа [23, 24]. Так, в контролируемом клиническом исследова-

нии, проведенном в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, в период сезонной профилактической вакцинации против гриппа Милдронат назначался в однократной дозе 500 мг здоровым добровольцам в двух группах: в 1-й — одновременно с вакциной, во 2-й — через 1 сут после введения вакцины; в 3-й группе (контрольной) делали только вакцинацию. В результате оценки заболеваемости гриппом и другими ОРИ через 2,5 мес оказалось, что в группе, в которой с вакциной одновременно был добавлен Милдронат в дозе 500 мг, заболеваемость была в 3 раза ниже в сравнении с контрольной группой и в 2 раза ниже в сравнении с группой, в которой Милдронат назначали через 1 сут после вакцинации. В 1-й группе также отмечалось выраженное повышение уровня противогриппозных антител, значительно превышавшее показатели в других группах [23].

Еще в одном исследовании, тоже проведенном в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, изучали реакцию иммунитета на введение вакцины с Милдронатом и без него, но уже у лиц с хроническими заболеваниями ЛОР-органов и напряженным иммунитетом в сравнении со здоровыми добровольцами. Было отмечено, что у лиц с хроническими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов назначение Милдроната улучшало показатели иммунного статуса и приводило их к нормальным значениям. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод, что Милдронат обладает иммуномодулирующими свойствами, проявляющимися в условиях патологических изменений иммунитета у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [24].

Улучшение иммунологических показателей после лечения Милдронатом наблюдалось также у пациентов с другими хроническими инфекционными заболеваниями [25]. Кроме того, сообщалось, что Милдронат усиливал иммунный ответ у животных в эксперименте и в клиническом исследовании у пациентов после хирургиче-

ских операций [26, 27]. Иммуномодулирующая активность Милдроната, в частности, позволила использовать его в пульмонологии для лечения бронхолегочных заболеваний. Так, V. Orlov et al. в клиническом исследовании оценивали статус иммунитета у пациентов с хроническим бронхитом и инфекционно-аллергической бронхиальной астмой, получавших Милдронат. У всех пациентов, включенных в исследование, были выявлены дефекты гуморального иммунитета. Всем пациентам к терапии был добавлен Милдронат в суточной дозе 500 мг с последующей оценкой влияния на иммунный статус. Иммуномодулирующее действие препарата было отмечено у всех пациентов как с хроническим бронхитом, так и с бронхиальной астмой [28].

Еще в одном исследовании также было подтверждено активирующее влияние Милдроната на клеточный иммунитет у пациентов с бронхиальной астмой [29]. Дополнительным положительным эффектом терапии Милдронатом было улучшение насосной функции сердца у пациентов с хроническим бронхитом [30]. В эксперименте было выявлено также мембраностабилизирующее действие Милдроната на эритроциты у животных с экспериментальным хроническим неспецифическим заболеванием легких [31]. Следует отметить, что на сегодняшний день Милдронат рекомендуется для лечения бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита в качестве иммуномодулятора в составе комбинированной терапии в некоторых странах.

Таким образом, учитывая распространенность сопутствующих заболеваний, таких как СД, ССЗ и ЦВЗ, у пациентов разного возраста, а также общий патогенез и осложнения данных заболеваний, в том числе метаболические проблемы миокарда и нарушения иммунитета, возможно, терапия препаратами, объединяющими в своих эффектах влияние на большинство проблемных точек, будет иметь благоприятные последствия. Примером подобной тера-

пии можно считать применение препарата Милдронат. Следует помнить, что терапия Милдронатом всегда проводится в комплексе с базовой сосудистой и/или метаболической терапией основных заболеваний. Препарат следует назначать согласно официальным зарегистрированным показаниям и дозам, прописанным в инструкции:

- для коррекции ишемических нарушений при ССЗ или ЦВЗ: в стадии декомпенсации Милдронат назначают по 0,5–1,0 г (5–10 мл) внутривенно ежедневно в течение 10 дней, затем переходят на пероральный прием по 0,5 г 2 раза в сутки в

течение 4–6 нед, возможен и более длительный прием, до 1 года;

- для курсовой профилактики прогрессирования ССЗ или ЦВЗ в фазе компенсации Милдронат рекомендуется вводить по 0,5 г (5 мл) внутривенно 1 раз в день в течение 10 дней, затем по 0,5–1,0 г внутрь. Общий курс лечения 4–6 нед. Можно изначально использовать для курсовой профилактики пероральную форму по 0,5 г 2 раза в день в течение не менее 4–6 нед.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Spring Season of Acute Respiratory Infections: What Does It Mean for Comorbid Patient and How to Prepare for It

V.N. Shishkova

The review contains modern data on risk factors and pathogenesis of various complications of acute respiratory infections in patients with concomitant cardiovascular diseases, cerebrovascular and metabolic disorders. The author provide recommendations of international experts on therapeutic strategies for comorbid patients with cardiovascular diseases during the season of respiratory infections. The article also contains data on clinical and pharmacological properties of Mildronate (meldonium) in relation to comorbid patients. Immunomodulating properties of the drug and the prospects for its use during the spread of seasonal respiratory diseases are discussed.

*Key words:* acute respiratory infections, comorbid patients, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, Mildronate.