

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОРВИ И ГРИППА

Е. Селькова, доктор медицинских наук, профессор,
А. Волчецкий, кандидат медицинских наук,
А. Лапцкая, кандидат медицинских наук
Московский научно-исследовательский институт
микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского
E-mail: selkova.e@mail.ru

В статье изложены основные достоинства индукторов интерферонов (ИФН), приводятся данные, подтверждающие их эффективность в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций. Представлены результаты исследований эффективности индуктора ИФН Амиксина.

Ключевые слова: грипп, пандемия, острые респираторные вирусные инфекции, лечение и профилактика, интерфероны, индукторы интерферонов, Амиксин.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), особенно грипп, остаются серьезной проблемой для большинства стран мира [1]; в структуре инфекционной патологии они преобладают по распространенности и числу заболевших. В России доля ОРВИ в общей структуре инфекционной заболеваемости ежегодно превышает 90% [2]. С заболеваниями верхних дыхательных путей, особенно вирусной этиологии, связан ряд медицинских и социально-экономических проблем [3, 4].

В последние годы значительно расширен спектр средств для профилактики и лечения ОРВИ, в том числе гриппа. Разработанные противогриппозные вакцины, приготовленные из адекватных вакцинных штаммов и примененные по оптимальной схеме, по результатам многочисленных исследований, защищают от заболевания гриппом около 80% взрослых и детей [5]. Значительно расширен список препаратов, оказывающих противовирусное действие и способствующих повышению резистентности организма к инфекционным агентам [6–8].

Вместе с тем проблема профилактики и лечения респираторных инфекций во всем мире по-прежнему остается актуальной. Одной из причин неэффективности профилактических мер является то, что в качестве этиологических возбудителей указанных заболеваний выступают более 200 различных микроорганизмов. При этом только около 15% заболеваний приходится на грипп, остальные — на респираторные инфекции негриппозной этиологии, главным образом вирусной природы. Выраженная полиэтиологичность этих инфекций, вирулентность возбудителей ОРВИ и особенно вирусов гриппа, а также появление новых высокопатогенных возбудителей (коронавирусы SARS, вирусы птичьего гриппа) не позволяют ограничиться применением только специфических вакцинных препаратов [6, 7]. До настоящего времени эта группа заболеваний остается плохо контролируемыми инфекциями.

Респираторные вирусы подавляют функциональную активность различных звеньев иммунной системы, что мо-

жет приводить к развитию вторичных иммунодефицитных состояний, снижению резистентности организма к инфекциям, в том числе бактериальным, и развитию вторичных осложнений.

Ежегодные подъемы уровня заболеваемости ОРВИ и гриппом приводят к росту госпитализации и увеличению смертности. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), сезонные эпидемии гриппа становятся причиной 200 тыс. госпитализаций в год, а смертность от заболевания составляет 1,4–1,67 на 100 тыс. населения [9]. Наибольшему риску развития осложнений при ОРВИ подвергаются лица из групп риска: дети до 5 лет, беременные, люди старше 65 лет и пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями.

В современных условиях, когда имеется значительное число лиц с нарушенными показателями иммунитета, важное значение имеет включение в схемы профилактики и лечения препаратов, обладающих высокой иммунофармакологической потенцицией в отношении значительного числа возбудителей, с широким спектром действия в отношении различных систем защиты организма, а также удобной формой применения. Выбор эффективных противовирусных и иммунокорректирующих препаратов является важным аспектом совершенствования профилактических и лечебных мер при массовых заболеваниях, к которым относятся ОРВИ.

На эффективность мер по защите населения от ОРВИ и их лечению влияют особенности эпидемического течения инфекций. Так, особенностью эпидемического процесса ОРВИ последних лет является одновременная циркуляция среди населения вирусов негриппозной этиологии наравне с вирусами гриппа [7]. Результаты ежегодного мониторинга, проводимого центрами слежения за циркуляцией респираторных вирусов среди населения России, показали, что на протяжении всего эпидемического сезона 2011–2012 гг. среди вирусов негриппозной этиологии активно выделялись вирусы парагриппа 1-, 2- и 3-го типов (у 5,5–7,7%), аденовирусы (у 2,7–3,8%), респираторно-синцитиальные (РС) вирусы (у 3,0–4,2% больных) [10].

Этот факт свидетельствует о необходимости включения в схемы профилактики и лечения заболеваний респираторного тракта препаратов, обладающих широким спектром противовирусной активности и способностью активизировать защитные механизмы иммунной системы человека. В пользу этого свидетельствуют также результаты исследований, показавшие, что у многих пациентов этиологическим агентом могут быть разные возбудители и выделяться одновременно несколько видов вирусов, вирус в сочетании с бактериями или другие ассоциации.

Отмечаются случаи, при которых инфекционное заболевание может быть вызвано 1 вирусом, а в процессе течения инфекции присоединяется другой вирус, и это может привести к более тяжелому клиническому течению болезни. Такие микст-инфекции часто ухудшают самочувствие больного, удлиняют сроки болезни, могут обострять имеющиеся хронические заболевания или способствуют развитию вторичных осложнений [11]. В последние годы течение заболеваний вирусной этиологии осложняется так называемым синдромом поствирусной астении (СПА), формирующимся в течение 1 мес у 65% переболевших ОРВИ. Указанное осложнение характеризуется эмоциональной лабильностью, беспричинной усталостью и даже психическими расстройствами [12].

Особая роль по вирулентности, контагиозности и значению в эпидемическом процессе принадлежит вирусам гриппа. Вирусу гриппа типа А свойственны высокая антигенная изменчивость и способность вызывать в короткие сроки эпидемии в масштабах отдельных стран или пандемии гриппа, охватывающие целые континенты.

Последняя пандемия гриппа, начавшаяся в 2009 г., была вызвана вирусом гриппа А, подтип H1N1 A/California/7/2009, к которому у населения иммунитета не было. В России наибольшее число заболевших регистрировалось в 2009 г. и в сезоне 2010–2011 гг. По данным фармакоэпидемиологического исследования с участием 1462 взрослых пациентов в возрасте 18–89 лет, госпитализированных с гриппом и ОРВИ, установлено, что в большинстве случаев (84,7%) это были люди молодого и среднего возраста (18–49 лет). По данным лабораторной диагностики, которая проводилась более чем у 50% пациентов, у 57,7% обследованных в респираторных мазках выявляли вирус гриппа любых подтипов. Вирус гриппа А обнаружен у 44,4%, в том числе A(H1N1)sw – у 23,2%, гриппа В – у 13,5%, другие респираторные вирусы – у 5,2% больных. С неосложненным течением заболевания в стационар поступили 66,3% пациентов. Наиболее частыми осложнениями при поступлении были бронхит, пневмония и синусит. Основными факторами риска, способствовавшими осложненному течению гриппа, оказались несвоевременное назначение противовирусной терапии, наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, артериальная гипертензия – АГ и др.), склонность к ожирению, а также возраст старше 50 лет. Результаты этого исследования коррелируют с данными о заболеваемости и значительном числе осложнений после перенесенного заболевания гриппом типа A(H1N1)v-2009 [13].

10.08.10 ВОЗ объявила об окончании пандемии 2009–2010 гг. вируса гриппа H1N1 A/California/7/2009 и предупредила, что этот вирус гриппа начал свою циркуляцию как сезонный вариант гриппа; его циркуляция и свойственная вирусам гриппа видоизменчивость будут наблюдаться в ближайшие несколько лет.

Сезонный грипп – это заболевание, вызываемое циркулирующими в течение некоторого времени вирусами гриппа, претерпевшими антигенный дрейф – незначительные изменения генетической структуры. Во время ежегодных эпидемических подъемов заболеваемости сезонным гриппом регистрируется 3–5 млн случаев этих инфекций и 300–500 тыс. летальных исходов. Вирусы сезонного гриппа, циркулирующие среди населения в течение нескольких лет, формируют популяционный иммунитет к вирусам предшествующих сезонов [14]. К таким сезонным вирусам гриппа иммунная система человека вырабатывает защитный ресурс антител, и сезонные подъемы заболеваемости характеризуются уже другими эпидемиологическими показателями.

К сезонным вариантам вируса гриппа ежегодно создается вакцина с определенным набором гриппозных штаммов, защищающих основную массу населения в течение 1 года. Поэтому вакцинация проводится ежегодно. Защитные антитела, способные защитить организм от гриппа, вырабатываются в течение 2–3 нед [15]. В этот период лицам, особенно имеющим контакт с больными гриппом, необходимо принимать экстренные меры, способные предупредить инфицирование или снизить бремя болезни, включая применение противовирусных препаратов.

Значительно возрастает также роль химиопрепаратов, оказывающих противовирусное действие, при появлении нового штамма вируса гриппа, к которому население не имеет иммунитета. Это особенно важно во время первой волны заболеваемости, когда еще не созданы вакцины, эффективные в отношении нового штамма. В отсутствие вакцины, эффективной в отношении циркулирующих штаммов вирусов, препараты, способные предотвратить инфицирование или облегчить состояние уже заболевших гриппом, становятся единственным медицинским инструментом для снижения заболеваемости и смертности в период пандемии [2, 15].

Вирусы гриппа постоянно видоизменяются, приобретают резистентность к применяемым средствам лечения и профилактики. По этой причине рассмотрение фармакокинетики и эпидемиологические наблюдения по изучению эффективности средств против гриппа играют важнейшую роль и являются основой для составления схем и доз для лечения и профилактики респираторной инфекции. По данным проведенного фармакоэпидемиологического исследования с участием 1462 взрослых пациентов, госпитализированных с гриппом и ОРВИ, на догоспитальном этапе противовирусные препараты принимали <1/5 пациентов, а своевременность терапии на госпитальном этапе, несмотря на широкое назначение противовирусных препаратов, была обеспечена менее чем в 50% случаев. Своевременная (до 2 сут от начала заболевания) этиотропная терапия гриппа (Арбидол, Тамифлю, Реленза) оказывала статистически достоверный положительный эффект, снижала длительность основных симптомов и общую продолжительность заболевания на 2–3 сут, позволяла свести к минимуму риск развития осложнений [13].

Кроме препаратов прямого противовирусного действия в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ применяются интерфероны (ИФН) и индукторы ИФН (ИИ), иммуномодуляторы. Препараты ИФН, а также ИИ являются значимой составляющей профилактики и комплексной терапии гриппа и ОРВИ, вызванных другими респираторными вирусами. Точкой приложения ИФН являются вирусные мРНК, которые блокируются ИФН-индуцированными белками, что приводит к остановке трансляции вирусных белков и подавлению репродукции вирусов. Этот механизм универсален при всех вирусных инфекциях [16–19].

ИФН и ИИ совместимы с антибиотиками и противовирусными препаратами. Эти препараты широко применяются в терапии вирусных инфекций как корректоры иммунитета в период развития иммунного ответа на внедрение возбудителя с целью эффективного завершения лечения и предупреждения хронизации процесса, осложнений и рецидивов [19].

К препаратам, применяемым для профилактики и терапии респираторных вирусных инфекций, предъявляется ряд требований. Они должны способствовать элиминации возбудителя, стимулировать защитные силы организма, корректировать возникающие в процессе функциональные нарушения [7].

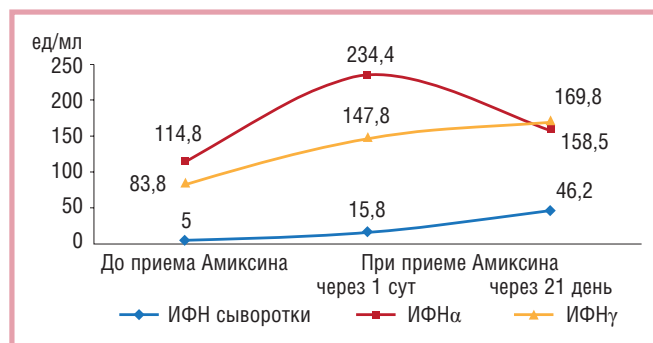
Важнейшим звеном неспецифической резистентности организма, реагирующей на внедрение инфекционного агента значительно быстрее, чем иммунные механизмы, является система ИФН. Как правило, любая острая вирусная инфекция характеризуется значительным повышением уровня циркулирующего ИФН, в свою очередь запускающего целый ряд иммунологических клеточных реакций [19].

Как известно, сами ИФН являются медиаторами иммунитета (цитокинами), обладающими универсально широким спектром биологической активности, в частности антивирусным и иммуномодулирующим эффектом. Образование и действие ИФН составляет важнейший механизм врожденного (естественного) иммунитета. Система ИФН есть во всех клетках организма; при проникновении в клетку любого вируса в ней вырабатываются ИФН, подавляющие вирусную репликацию, блокируя синтез вирусспецифических белков [19–21]. Выработка ИФН – 1-я линия защиты клетки от вирусной инфекции, которая значительно опережает синтез специфических антител и другие факторы иммунитета. В отличие от антител, ИФН ингибируют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках и обеспечивают невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток. Попадая из ворот инфекции в кровь, ИФН распределяются по организму, предотвращая последующую диссеминацию вирусов [21].

Механизм действия и спектр активности ИИ и ИФН аналогичны. Однако ИИ имеют ряд преимуществ перед экзогенными ИФН. Так, в отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных ИФН, они не приводят к образованию в организме пациента антител к ИФН, слабоаллергенны [22].

Важным достоинством этих препаратов является способность вызывать пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтического и профилактического эффектов. Кроме того, ИИ стимулируют нейтрофилы периферической крови, увеличивая их противовоспалительный потенциал и возможность генерации активных форм кислорода, чем повышают бактерицидные свойства крови, что особенно важно при широко распространенных смешанных (вирусно-бактериальных) инфекциях. ИИ обладают антивирусным и иммунокорректирующим эффектом, что позволяет отнести эту группу препаратов к новому поколению с универсально широким спектром действия. Широко применяемые рекомбинантные ИФН являются препаратами ИФН α , что существенно ограничивает их противовирусные свойства, так как для эффективной противовирусной защиты необходимо наличие всех 3 классов ИФН, синтез которых вызывается индукторами интерфероногенеза [23–25].

ИИ уже в течение нескольких лет широко применяются для лечения заболеваний вирусной этиологии, в том числе для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ. Их эффективность показана в клинических исследованиях и эпидемиологических наблюдениях.



Динамика показателей ИФН-статуса у обследованных, получавших Амиксин

Существует ряд препаратов, способных стимулировать выработку ИФН. ИИ обладают рядом положительных свойств, обеспечивающих актуальность их применения при лечении ОРВИ различной этиологии: широкий спектр противовирусной активности, достаточная длительность циркуляции в крови эндогенного ИФН и, как следствие, длительность противовирусного действия, способность подавлять вирусную репродукцию, не повреждая клеток организма. При этом ИИ сочетают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности [25].

Одним из первых препаратов группы ИИ в России для лечения и профилактики ОРВИ начал применяться отечественный препарат Амиксин (тилорон), относящийся к низкомолекулярным синтетическим соединениям класса флуоренонов. Препарат обладает свойством усиливать неспецифическую резистентность и стимулировать иммунологическую реактивность. Тилорон синтезирован в 1970-е годы американскими химиками [25]. Первые исследования обнаружили у данного соединения достаточно широкий спектр фармакологической активности.

В экспериментальных исследованиях установлено, что прямое противовирусное действие Амиксина обеспечивается ингибированием трансляции вирусспецифических белков в инфицированной клетке, вследствие чего угнетается репродукция вирусов [26].

Амиксин (тилорон) способен индуцировать образование эндогенного ИФН 1-го типа (α и β), синтез γ -интерферона Т-лимфоцитами и НК-клетками [26–29]. При пероральном применении тилорона ИФН уже через 3 ч появляется в тонкой кишке, а его максимальные титры наблюдаются через 18–24 ч и достигают 5000 Ед/мл; в сыворотке крови ИФН наблюдается в течение 48–72 ч после однократного введения. Амиксин обладает иммуномодулирующей активностью [29–30], стимулирующее воздействует на макрофаги [30] и натуральные киллеры [31].

В исследовании [29] у здоровых добровольцев были изучены влияние профилактического курса приема Амиксина (по 1 таблетке 1 раз в неделю в течение 3 нед) на интерфероновый статус, а также его иммуномодулирующая активность. Интерфероновый статус оценивали до начала применения препаратов, через 1 сут и через 22 дня после начала приема препарата. Исходный уровень сывороточного ИФН у всех исследуемых был <4 ед/мл. Активность ИФН α и γ также находилась в пределах уровня у здоровых людей.

Результаты исследования показали, что повышение уровня ИФН в периферической крови отмечалось уже через 1 сут после 1-го приема Амиксина, достигая 15,8 ед/мл. Усиливалась способность лейкоцитов синтезировать ИФН: через 1 сут после 1-го приема Амиксина она составила для ИФН α 234,4 ед/мл, для ИФН γ – 147,6 ед/мл при исходных титрах соответственно 114,8 и 83,81 ед/мл. Через 21 день от начала приема Амиксина способность лимфоцитов к синтезу ИФН γ примерно в 2 раза превышала исходный уровень ($169,8 \pm 2,1$ ед/мл) (см. рисунок). Таким образом, применение Амиксина сопровождается выработкой сывороточного ИФН в защитных концентрациях с положительной динамикой в процессе приема препарата, а также повышением способности лейкоцитов к синтезу ИФН α , что свидетельствует о формировании в организме длительного защитного барьера против вирусных инфекций [29].

В плацебоконтролируемом исследовании с участием ограниченного контингента медицинских работников крупного многопрофильного стационара показано в дина-

мике (до начала применения, через 7 и 45 дней от начала приема препарата – 1 раз в неделю в течение 6 нед) иммуномодулирующее действие Амиксина. Результаты исследования показали, что Амиксин усиливал активность естественных киллеров. Разница в содержании NK-клеток до приема Амиксина и через 7 дней после него была достоверной ($p < 0,01$) и составила соответственно $11 \pm 1,2$ и $16 \pm 1,1\%$. Прием препарата Амиксина стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов, относящихся к 1-й линии иммунной защиты и активно реагирующих на любую вирусную или бактериальную агрессию. Определение фагоцитарной активности нейтрофилов позволило установить статистически достоверное увеличение фагоцитарного показателя у получавших Амиксин с $48,3 \pm 5,2\%$ до приема до $57,3 \pm 5,1\%$ через 7 дней после приема Амиксина ($p < 0,05$). Полученные данные об усилении фагоцитарной активности под влиянием Амиксина имеют важное значение, так как именно фагоцитоз (поглощение и переваривание микроорганизмов лейкоцитами) является важным компонентом в антиинфекционной защите [29].

АМИКСИН В ПРОФИЛАКТИКЕ ОРВИ У ВЗРОСЛЫХ

Хорошая профилактическая эффективность Амиксина в отношении гриппа и ОРВИ и его влияние на тяжесть возникших в период наблюдения заболеваний ОРВИ показана в плацебоконтролируемом эпидемиологическом наблюдении, проводившемся в Москве в осенне-зимний сезон 1997–1999 гг. среди медицинских работников, т.е. контингента, входя-

щего в группу риска высокой заболеваемости ОРВИ. Под наблюдением находились медицинские работники ($n=39051$) из 44 медицинских учреждений города (33 418 человек – основная группа, 5633 – контрольная). Определение эпидемиологических показателей эффективности Амиксина в отношении ОРВИ подтвердило его высокую профилактическую активность: индекс эффективности (ИЭ) составил 3,6, показатель защищенности (ПЗ) – 72,7. При анализе заболеваемости (на 1000 обследованных) установлено ее снижение в 3,4 раза у пациентов основной группы, получавших Амиксин ($7,1 \pm 0,9\%$), по сравнению с пациентами контрольной группы ($24,1 \pm 2,3\%$; $p < 0,01$). Прием Амиксина положительно воздействовал на течение возникшего ОРВИ: в частности, длительность заболевания в основной группе составила $2,3 \pm 1,9$ дня (в контрольной – $9,7 \pm 2,4$ дня). При этом у наблюдавшихся была выявлена циркуляция разных этиологических агентов (табл. 1).

Сравнительный анализ заболеваемости, регистрируемой по обращаемости за медицинской помощью и при активном выявлении заболевших по наличию клинических симптомов, а также заболеваемости, установленной на основании проведенной лабораторной диагностики, позволил выявить высокую частоту инapparантных форм инфекции в коллективе медицинских работников (табл. 2).

Как следует из данных табл. 2, соотношение числа бессимптомных и клинически выраженных форм при отдельных респираторных инфекциях на фоне применения ИИ Амиксина существенно отличалось от такового в контрольной груп-

Таблица 1

Удельный вес возбудителей в этиологической структуре ОРВИ у обследованных основной и контрольной групп, %

Группа	Грипп А (H1N1)	Грипп А (H3N2)	Грипп В	Аденовирус	РС-вирус	Парагрипп 1-го типа	Парагрипп 3-го типа
Основная	2,9	17,9	10,2	14,6	12,4	23,4	9,5
Контрольная	3,2	19	11,9	15,9	13,5	27	8,7

пе. Так, на фоне профилактического приема Амиксина отмечалось значительное увеличение бессимптомных форм по сравнению с клинически выраженными при инфекциях, вызванных вирусом гриппа В, аденовирусом, РС-вирусом и вирусом парагриппа 3-го типа. Этот факт может свидетельствовать о том, что при одинаковой вероятности инфицирования на фоне применения Амиксина заболевание чаще протекает в легкой или бессимптомной форме и не требует обращения за медицинской помощью.

Профилактическую эффективность препарата Амиксин изучали в ходе контролируемого эпидемиологического наблюдения в период сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ (октябрь–ноябрь 2008 г.). Заболеваемость ОРВИ в указанный период по данным Управления Роспотребнадзора по Москве определялась преимущественной циркуляцией вирусов парагриппа 2 и 3-го типов и аденовирусной инфекции.

В период наблюдения (октябрь 2007 г. – январь 2008 г.) заболевших ОРВИ в Москве из 584 проб в 217 были обнаружены (методом иммуноферментного анализа – ИФА вирус-

ные антигены парагриппа 1, 2 и 3-го типов, аденовирусы, РС-вирусы, табл. 3.

В исследовании участвовали 200 медицинских работников бригад скорой помощи (в возрасте от 23 до 60 лет) Центральной подстанции скорой медицинской помощи Москвы.

Препарат Амиксин назначали перорально по 0,125 г 1 раз в неделю (фиксированные дни) в течение 4 нед (основная группа; n=100), в качестве плацебо применяли глюконат кальция в дозе 0,5 г (контрольная группа; n=100). Медицинское наблюдение участников исследования проводили в течение 4 нед приема Амиксина и 4 нед после окончания профилактического курса.

В основной группе за весь период наблюдения на фоне приема препарата Амиксин заболели ОРВИ 2 человека. Субфебрильная температура наблюдалась в течение 1,5 дней, продолжительность заболевания составила 5 дней. В контрольной группе за тот же период наблюдения заболели 11 человек. Всем заболевшим потребовалось назначение антибактериальных препаратов; средняя продолжительность заболевания была в 2 раза больше – 10 дней.

С целью подтверждения вирусной этиологии респираторного заболевания у всех обследованных брали мазки из носоглотки для лабораторного исследования методом ИФА. У заболевших ОРВИ в первые 4 нед были выделены вирусы парагриппа 2-го типа у 4 обследованных, парагриппа 3-го типа – у 1, аденовирусы – у 3 и РС-вирус – у 1 обследованного.

Эпидемиологические показатели подтвердили высокую профилактическую эффективность Амиксина в отношении респираторных вирусных инфекций: индекс эффективности составил 5,5 при коэффициенте эффективности 87,2%. При приеме препарата Амиксин побочных реакций и нежелательных явлений не зарегистрировано.

АМИКСИН В ЛЕЧЕНИИ ОРВИ У ВЗРОСЛЫХ

Применение ИИ и иммуномодуляторов как с профилактической, так и с лечебной целью особенно обоснованно у пациентов с пониженной резистентностью организма к вирусным инфекциям, т.е. при вторичных иммунодефицитных состояниях. Снижение активности иммунной системы чаще наблюдается при хронических бактериальных и соматических заболеваниях и у пожилых пациентов и проявляется частыми и затяжными ОРВИ с высоким риском развития вторичных бактериальных осложнений, а также обострений хронических заболеваний [19].

В исследовании с участием 307 пациентов в возрасте от 17 до 76 лет с диагнозами гриппа или ОРВИ и различными сопутствующими соматическими заболеваниями изучали терапевтическую эффективность и безопасность применения Амиксина. Наиболее частой соматической патологией у включенных в исследование были сердечно-сосудистые заболевания (ИБС – у 15,1%, ГБ – у 17,1% больных), хронические бронхолегочные заболевания (хронический бронхит – у 21%, бронхиальная астма – у 9,2% пациентов) и хронические

Таблица 2

Соотношение бессимптомных и клинически выраженных форм инфекции у обследованных с положительной реакцией на антитела к респираторным вирусам

Возбудитель	Основная группа	Контрольная группа
Вирус гриппа А(H1N1)	1:3,1	1:3,1
Вирус гриппа А(H3N2)	1:3,7	1:3,8
Вирус гриппа В	1:1,3	1:2,0
Аденовирус	1:0,8	1:1,5
РС-вирус	1 : 1,1	1 : 2,4
Вирус парагриппа 1-го типа	1:0,8	1:0,9
Вирус парагриппа 3-го типа	1:0,9	1:1,7

Таблица 3

Результаты мониторинга циркуляции респираторных вирусов в Москве в эпидемический сезон 2007–2008 гг.

Антитела к возбудителям ОРВИ	Количество выделенных вирусных антигенов, абс (%)
Парагрипп 2-го типа	81 (13,9±0,95)
Парагрипп 3-го типа	26 (4,5±0,70)
Парагрипп 1-го типа	12 (2,1±0,70)
Аденовирус	60 (10,3±1,2)
РС-вирус	38 (6,5±0,95)
Всего	217

Таблица 4

Продолжительность основных клинических симптомов у больных гриппом и ОРВИ, дни

Клинический симптом	Грипп		Аденовирусная инфекция		Парагрипп		ОРВИ неустановленной этиологии	
	Амиксин	плацебо	Амиксин	плацебо	Амиксин	плацебо	Амиксин	плацебо
Лихорадка	2,8±1,7	4,2±2,5	3,5±2,7	7,5±2,3	3,1±2,7	6,8±2,3	3,8±2,4	4,2±1,2
Головная боль	3,1±3,2	3,9±1,7	4,2±1,6	5,3±2,7	3,5±1,7	4,7±3,1	3,0±2,1	4,2±1,7
Миалгия	1,2±2,3	1,8±2,2	1,1±1,9	2,4±1,8	2,8±2,4	4,1±1,9	1,7±1,9	3,9±2,1
Ринит	4,9±1,8	5,2±1,8	6,1±1,4	7,8±1,9	5,9±1,6	6,1±2,2	6,1±1,9	6,8±2,7
Кашель	6,9±1,9	7,2±1,9	7,8±1,6	8,4±3,1	8,9±2,3	9,4±2,2	9,8±2,1	9,9±1,5

бактериальные инфекции ЛОР-органов (у 17,7%), реже отмечались хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (5,2%), мочевыделительной системы (8,9%), сахарный диабет (5,6%).

Диагноз гриппа или ОРВИ ставили на основании клинических симптомов, эпидемиологических данных и результатов лабораторных исследований. Диагноз верифицировали с помощью иммунофлуоресцентного исследования мазков из зева и носа, серологического и вирусологического методов.

Все пациенты были разделены на основную и контрольную группы. В основной группе (161 больной гриппом или другими ОРВИ) пациенты получали Амиксин (таблетки по 0,125 г) по схеме: по 0,25 г – 2 дня подряд, далее – по 0,125 г через день; на курс – 10 таблеток. Контрольную группу составили 146 больных из разных отделений стационара с диагнозом гриппа или ОРВИ, которые получали плацебо по той же схеме.

Этиологическая структура ОРВИ у пациентов основной группы была следующей: диагноз гриппа установлен 58 (36,6%) больным, остальным пациентам был поставлен диагноз ОРВИ, в том числе 57 (38,5%) больным – без этиологической расшифровки на основании клинических проявлений и эпидемиологических данных. В контрольной группе распределение было следующим: заболевшие гриппом – 76 (52%) пациентов, другими ОРВИ – 70 (48%) больных.

Всем больным опытной и контрольной групп на фоне базисного лечения основного заболевания проводилась симптоматическая терапия ОРВИ, а в случае присоединения вторичных осложнений при необходимости назначали антибактериальные препараты.

Сравнительные данные по эффективности терапии при гриппе и других ОРВИ в 2 группах представлены в табл. 4.

Установлено, что у пациентов с гриппом лечение Амиксином достоверно сокращало длительность лихорадки в 1,5 раза, симптомов интоксикации – в среднем в 1,4 раза ($p < 0,05$). В группе больных ОРВИ неустановленной этиологии продолжительность лихорадочного периода на фоне применения Амиксина снизилась в 1,1 раза, у заболевших парагриппом и аденовирусной инфекцией – соответственно в 2,2 и 2,1 раза ($p < 0,01$). Длительность головной боли в основной группе у больных с неверифицированными ОРВИ сократилась в 1,1 раза, а в группах больных парагриппом и аденовирусным заболеванием – в 1,3 раза. Период миалгии уменьшился в основной группе у больных ОРВИ неустановленной этиологии в 2,3 раза, у заболевших парагриппом – в 1,5 раза, аденовирусной инфекцией – в 2,3 раза.

Связи с тем, что в исследование включали пациентов с хроническими соматическими заболеваниями, важно было

изучить влияние ОРВИ на течение основного заболевания и эффективность терапии Амиксином в предотвращении осложнений ОРВИ (в том числе и обострений хронических заболеваний), табл. 5.

При анализе частоты возникновения осложнений ОРВИ у пациентов основной и контрольной групп было установлено, что применение Амиксина для лечения гриппа и других ОРВИ при хронических соматических заболеваниях позволяет в среднем в 2,4 раза сократить риск развития осложнений – обусловленных как острой бактериальной инфекцией (пневмония, отит, синусит), так и обострением хронического заболевания (хронического бронхита, пиелонефрита). Наличие у препарата защитного действия в отношении вторичных осложнений у пациентов с сопутствующей соматической патологией особенно актуально с учетом того, что такие пациенты относятся к группе риска по осложненному течению гриппа.

Таким образом, актуальность проблемы ОРВИ обусловлена не только широкой распространенностью данной патологии, но и сложностями, связанными с вопросами профилактики и лечения.

Анализ эффективности применения препарата Амиксин (тилорон) в профилактике и терапии гриппа и других ОРВИ у взрослых продемонстрировал его способность вызывать индукцию всех типов ИФН, наличие у препарата иммуномодулирующей и прямой противовирусной активности. Применение Амиксина в профилактике гриппа и других ОРВИ позволяет в 3,6 раза снизить заболеваемость, а также облегчить течение болезни и уменьшить ее продолжительность.

Терапевтическая эффективность Амиксина подтверждена при различных ОРВИ как установленной (грипп, парагрипп,

Таблица 5

Частота осложнений у больных ОРВИ и гриппом, абс. (%)

Осложнение	Основная группа	Контрольная группа
Пневмония	6 (3,7)	16 (10,6)
Отит	5 (3,2)	9 (6,2)
Синусит	–	5 (3,5)
Обострение хронического бронхита	14 (8,8)	16 (10,6)
Обострение хронического пиелонефрита	3 (1,9)	9 (6,2)
Обострение хронического тонзиллита	7 (4,4)	7 (4,8)
Итого	28 (17,4)	62 (42,5)

аденовирусная инфекция), так и невыясненной этиологии, что является аргументом в пользу применения препарата для эмпирической противовирусной терапии ОРВИ вне зависимости от вызвавшего инфекцию возбудителя.

Установлена высокая эффективность Амиксина в снижении риска развития осложнений ОРВИ у пациентов с хронической сопутствующей патологией, входящих в группу повышенного риска и в первую очередь нуждающихся в терапии.

Полученные данные позволяют рассматривать препарат в качестве обоснованного выбора в профилактике и лечении такого проблемного заболевания, как ОРВИ.

Литература

1. Материалы ВОЗ (World Health Organization). 10.08.2010.
2. Онищенко Г.Г. Эпидемическая ситуация по гриппу, вызванному высокопатогенным вирусом типа А(H1N1), в Российской Федерации и в мире // Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунобиол. – 2010; 1: 3–9.
3. Osterhol M., Nicholas S., Sommer A. et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis // Lancet Inf. Dis. – 2011; 12 (1): 36–44.
4. Лобзин Ю.В., Михайленко В.П., Львов Н.И. Воздушно-капельные инфекции. СПб: Фолиант, 2000.
5. Бектимиров Т.А. Рекомендации ВОЗ и международных форумов по тактике борьбы с гриппом в связи с возможной пандемией // Вакцинация. – 2003; 3 (27): 1–5.
6. Monto A. The treat of anavian lfluenza pandemic // New Eng. J. Med. – 2005; 4 (352): 323–5.
7. Селькова Е.П. Циркуляция респираторных вирусов в г. Москве и их роль в формировании ОРЗ // ЖМЭИ. – 2001; 3: 55–8.
8. Flahault A., Zylberman P. Influenza pandemics: past, present and future challenges // Publ. Health Rev. – 2010; 32 (1): 319–40.
9. Belongia E., Irving S., Waring S. et al. Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008–2009 (H1N1), and 2007–2008 (H3N2) infections // JAMA. – 2010; 304 (10): 1091–8.
10. Письмо Роспотребнадзора от 18 июня 2012 №01/6770-12-32 «Об итогах распространения гриппа и ОРВИ в мире и Российской Федерации в эпид-сезон, 2011–2012.
11. Селькова Е.П., Семенов Т.А. и др. Оценка профилактического эффекта амиксина в отношении острых респираторных вирусных инфекций // ЖМЭИ. – 2001; 3: 42–6.
12. Dorr R. Interferon – in malignant and viral diseases: a review // Drugs. – 1993; 45 (2): 177–211.
13. Малеев В.В., Селькова Е.П., Простяков И.В. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/2011гг. // Инфекц. болезни. – 2012; 3: 15–23.
14. Webster R., Bean W., Gorman O. et al. Evolution and ecology of influenza A viruses // Microbiol. Rev. – 1992; 56: 152–79.
15. Brankston G., Gitterman L., Hirji Z. et al. Transmission of influenza A in human beings // Lancet Infect. Dis. – 2007; 7: 257–65.
16. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
17. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г. Интерферон гамма: новый цитокин в клинической практике / М.: Димитрейд График Групп, 2007.
18. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новый перспективный класс иммуномодуляторов // Аллергология. – 1998; 4: 26–32.
19. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клин. мед. – 1996; 8: 7–12.
20. Соколова Т.М., Урываев Л.В., Тазулахова Э.Б. и др. Индивидуальные изменения экспрессии генов системы интерферона в клетках крови человека под влиянием амиксина и циклоферона // Вопр. вирусол. – 2005; 2: 32–5.
21. Fensterl V., Sen G. Interferons and viral infections // Biofactors. – 2009; 35 (1): 14–20.
22. Andrews E., Fleming R., Grisar J. et al. Bis-basic-substituted polycyclic aromatic compounds. Tilorone and related bis-basic ethers of fluorenone, fluorenonol and fluorene // J. Med. Chem. – 1974; 17 (4): 882–6.
23. Chandra P., Wright G. Tilorone hydrochloride: the drug profile // Top. Curr. Chem. – 1977; 72 (1): 125–48.
24. Андронати С.А., Литвинова Л.А., Головенко Н.Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона амиксин и его аналоги // Журн. АМН України. – 1999; 5 (1): 53–66.
25. Kaufman H., Centifanto Y., Ellison E. et al. Tilorone hydrochloride: human toxicity and interferon stimulation // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1971; 137 (1): 357–60. PMID 5581674.
26. Ермольева З.В., Корнеева Л.Е., Балезина Т.И. и др. Тилорон как индуктор интерферона // Антибиотики. – 1973; 18 (6): 517–20.
27. Тазулахова Е.Б., Амитина Н.Н., Ершов Ф.И. Интерферониндуцирующая активность тилорона гидрохлорида // Антибиот. мед. биотехнол. – 1985; 30 (9): 668–71.
28. Григорян С.С., Иванова А.М., Ходжаев Ш.Х. и др. Интерферониндуцирующая активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус // Вопр. вирусол. – 1990; 35 (1): 61–4.
29. Селькова Е.П., Семенов Т.А., Носик Н.Н. и др. Влияние амиксина – отечественного аналога тилорона – на показатели интерфероновый и иммунного статуса человека // МЖМЭ. – 2001; 4: 31–3.
30. Hamburg S., Manejias R., Rabinovitch M. Macrophage activation: increased ingestion of IgG-coated erythrocytes after administration of interferon inducers to mice // J. Exp. Med. – 1978; 147 (2): 593–8.
31. Raychaudhuri A., Megel H. The effect of tilorone on immunoglobulin-bearing lymphocytes (B cells) in peripheral blood and spleens of mice // J. Reticuloendothel. Soc. – 1976; 20 (2): 127–34.

INTERFERON INDUCER AMIXIN IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS AND INFLUENZA

Professor **E. Selkova**, MD; **A. Volchetsky**, Candidate of Medical Sciences;

A. Lapitskaya, Candidate of Medical Sciences

G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Microbiology and Epidemiology

The paper outlines the main advantages of interferon (IFB) inducers and gives data on their efficacy in treating and preventing acute respiratory viral infections. It presents the results of trials evaluating the efficacy of the IFN inducer Amixin.

Key words: influenza, pandemic, acute respiratory viral infections, treatment and prevention, interferons, interferon inducers, Amixin.