

Значение индукторов интерферона в лечении и профилактике респираторных инфекций

О. В. Кладова, О. В. Молочкова, Н. Л. Вальц, Ю. В. Компаниец, Н. Л. Гришкевич

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

Представлены данные о этиотропном воздействии интерферонов (ИФН) и индукторов интерферона на широкий спектр респираторных вирусов и стимуляции иммунитета. Показан механизм действия индуктора интерферона, представлена оценка эффективности и безопасности отечественного препарата Амиксин® (тилорон) для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа у взрослых и детей старше 7 лет. Применение Амиксина сокращало длительность основных симптомов заболевания, способствовало нормализации иммунного статуса, снижало частоту развития осложнений ОРВИ и гриппа. Назначение Амиксина при хронической герпесвирусной инфекции у детей старше 7 лет способствовало возникновению клинико-лабораторной ремиссии и улучшению субпопуляционного состава лимфоцитов.

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, интерфероны (ИФН), индукторы интерферона, Амиксин® (тилорон), герпесвирусные инфекции, дети

The Value of the Interferon Inductors in the Treatment and Prevention of Respiratory Infections

O. V. Kladova, O. V. Molochkova, N. L. Waltz, Yu. V. Kompaniets, N. L. Grishkevich

Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Moscow

The data on the causal effects of interferons (IFN) and interferon inductors on a wide range of respiratory viruses and stimulate the immune system. The mechanism of action of interferon inductors, provides an assessment of the efficacy and safety of domestic drug Amixin® (tiloron) for the treatment and prevention of acute respiratory viral infections and influenza in adults and children over 7 years. Application of Amixin® reduced the duration of the main symptoms of the disease contributed to the normalization of the immune status, reduced the incidence of SARS and influenza complications. Appointment of Amixin® in children older than 7 years with chronic herpes virus infection, has contributed to the clinical and laboratory remission and improvement of lymphocyte subpopulation composition.

Keywords: acute respiratory viral infections, influenza, interferons (IFN), interferon inductors, Amixin® (tiloron), children

Контактная информация: Кладова Ольга Викторовна — д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ МЗ РФ; г. Москва; +7(499) 236-25-51; olgaklad@bk.ru

Kladova Olga — Ph.D., Professor, Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow; +7 (499) 236-25-51; olgaklad@bk.ru

УДК 615.37:616.9

По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год на планете гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) болеют более 300 млн. человек, что связано с полиэтиологичностью этих инфекций.

При этом только около 15% заболеваний приходится на грипп, остальные — на респираторные инфекции негриппозной этиологии. До настоящего времени эта группа заболеваний остается плохо контролируемой.

Вирусы гриппа являются наиболее опасными возбудителями с точки зрения эпидемий и смертности среди населения. Наиболее тяжелые формы заболевания отмечаются у детей младшего возраста (до 4 лет), лиц старше 60—65 лет, а также у людей с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, нарушениями обмена веществ и функции иммунной системы.

На фоне гриппа и ОРВИ, особенно у лиц с дисфункцией иммунной системы, возможна реактивация персистирующих инфекций (герпесвирусных и др.) и активация условно-патогенной бактериальной флоры дыхательных путей, что способствует развитию осложнений (синусит, отит, пневмония). Вирусное поражение дыхательных путей практически неизбежно приводит к обострению хронических легочных заболеваний (бронхиальной астмы,

хронической обструктивной болезни легких, и др.), являясь основной причиной госпитализации больных с этими нозологиями.

Основным средством профилактики гриппа является вакцинация, эффективность которой зависит от входящих в состав вакцин антигенных вариантов вируса, актуальных для данного сезона. Выраженная полиэтиологичность ОРВИ и вирулентность возбудителей, особенно вирусов гриппа, а также появление новых высокопатогенных возбудителей (коронавирусы, вирус птичьего гриппа) не позволяют ограничиться применением только вакцинных препаратов, т.к. известно, что применение вакцин против гриппа не защищает человека от других возбудителей ОРВИ.

Кроме того, отмечаются случаи микст-инфекций, которые часто ухудшают самочувствие больного, удлиняют сроки болезни, могут обострять имеющиеся хронические заболевания или способствуют развитию вторичных осложнений.

История химиотерапии вирусных инфекций начинается с конца 60-х — начала 70-х гг., когда были установлены противовирусные свойства производных адамантана, и началось широкое применение амантадина и ремантадина в период пандемии Гонконгского гриппа 1967—1968 гг. За прошедшие годы накоплен значительный

опыт в применении химиопрепаратов, разрабатываются новые средства лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.

В последнее время большое внимание уделяется средствам, оказывающим этиотропное воздействие на широкий спектр респираторных вирусов и стимулирующим врожденный и приобретенный иммунитет. К таким средствам относятся интерфероны (ИФН) и индукторы интерферона (ИИ).

В настоящее время медицинская помощь при острых респираторных инфекциях (ОРИ) осуществляется на основании приказа №1098 и №1095н от 26 декабря 2012 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе и других ОРВИ тяжелой и средней степени тяжести». Кроме этого в 2013 г. утверждены «Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным гриппом». Многочисленные авторы данных нормативных документов при выборе лекарственного препарата, входящего в протокол лечения, в первую очередь руководствуются доказанной эффективностью и безопасностью лекарственного средства.

Одним из ведущих препаратов в протоколе лечения этих заболеваний является Амиксин® (ОАО «Фармстандарт», Россия), который был первым клинически использованным ИИ [1, 2].

Действующее вещество препарата Амиксин® (тилорон) по химической структуре относится к низкомолекулярным ароматическим соединениям — флуоренонам. Амиксин® активирует быстродействующее звено естественного иммунитета — систему ИФН, и индуцирует образование интерферонов трех основных классов (α -, β -, γ -) клетками эпителия кишечника, гепатоцитами, Т-лимфоцитами и гранулоцитами. После приема внутрь максимум продукции ИФН отмечается в течение первых суток и определяется в последовательности кишечник — печень — кровь через 4—24 ч. После профилактического курса препарата терапевтическая концентрация ИФН может сохраняться в течение длительного времени — до 8 нед. Повышенные титры ИФН предотвращают инфицирование незараженных клеток. Помимо индукции выработки ИФН, для тилорона показан прямой противовирусный эффект, связанный с его способностью связываться с нуклеиновыми кислотами вирусов. Амиксин эффективен против различных вирусов, в том числе гриппа, ОРВИ, вирусов гепатита и герпесвирусов.

Амиксин также обладает иммуномодулирующим эффектом — стимулирует стволовые клетки костного мозга, усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношения Т-супрессоров и Т-хелперов — то есть запускает иммунные механизмы, направленные на предотвращение распространения и внутриклеточной персистенции возбудителя в организме.

Противовирусное и иммуномодулирующее действие тилорона обуславливает его активность в отношении широкого спектра патогенов не только вирусной, но также бактериальной, хламидийной, грибковой и микоплазменной этиологии [2].

После приема внутрь препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 60%. Связывание с белками плазмы — около 80%. Не подвергается биотрансформации. Период полувыведения — 48 ч. Выводится в основном в неизменном виде, с фекалиями (70%) и мочой (9%). Не кумулирует. Результаты доклинического изучения Амиксина на животных (крысы, мыши, собаки) свидетельствуют о безопасности его применения с соблюдением рекомендованных дозировок. Однократная доза тилорона вызывает образование у животных ИФН, титры которых пропорциональны дозе [1].

В экспериментальных исследованиях установлено, что тилорон обладает противовирусной активностью и эффективен в отношении широкого круга ДНК-содержащих (герпесвирусы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр) и РНК-содержащих (ортомиксовирусы, пикорнавирусы, рабдовирусы, ретровирусы, тогавирусы) вирусов [3, 4].

Механизм антивирусного действия связан с ингибированием трансляции вирусспецифических белков в инфицированных клетках, в результате чего репродукция вирусов подавляется. В исследованиях *in vivo* показана эффективность Амиксина при бактериальных и грибковых инфекциях экспериментальных животных. Антимикробная активность связана с иммуномодулирующим эффектом [5—7].

Что такое система интерферона и как работают индукторы интерферона?

Система интерферона играет одну из центральных ролей в иммунорегуляции, включает механизмы врожденного и адаптивного иммунного ответа, является первой линией защиты от вирусных и других внутриклеточных инфекций, участвует в поддержании гомеостаза организма. ИФН и их индукторы, являясь центральными пусковыми молекулами системы ИФН, эффективно предупреждают самые ранние негативные процессы взаимодействия носителей чужеродной информации с организмом и занимают приоритетное место среди современных средств антивирусной и противораковой терапии.

К настоящему времени описано более 300 различных эффектов ИФН, которые и определяют медицинскую значимость препаратов этого типа. Основные биологические эффекты ИФН включают подавление роста внутриклеточных и внеклеточных инфекционных агентов вирусной и невирусной природы (хламидии, риккетсии, простейшие, бактерии); антипролиферативную активность; антитуморогенный эффект; антимутагенный эффект; антиоксидантное действие; радиопротективный эф-

фект; подавление или усиление продукции антител; стимуляцию макрофагов, усиление фагоцитоза; активацию цитотоксического действия сенсibilизированных лимфоцитов на клетки-мишени; активацию естественных киллерных клеток; стимуляцию высвобождения гистамина базофилами; индукцию синтеза простагландина Е; усиление экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости; усиление или ингибирование активности ряда клеточных ферментов; усиление цитотоксического действия двуспиральных РНК; подавление гиперчувствительности замедленного типа; многочисленные изменения клеточных мембран; стимуляцию выработки факторов и молекул адгезии и др. [7].

Противовирусная активность организма в большей степени связана с интерфероном-гамма (ИФН- γ). При активации соответствующих клеток индуктором активируются кодирующие белки интерферона гены. ИФН выделяются в межклеточное пространство и связываются клеточными рецепторами, в результате чего происходит синтез протеинов. Данные протеины повышают резистентность клеток к инфекционному агенту и способны переноситься на другие клетки, которые ранее не имели контакта ни с антигеном, ни с ИФН [7]. Продуцируют ИФН- γ в основном активированные Т-лимфоциты, НК-клетки и активированные макрофаги. ИФН- γ продуцируется изначально как CD4+ Т-лимфоцитами (хелперные клетки), так и CD8+Т-лимфоцитами (цитотоксические). После дифференцировки Т-лимфоцитов на Th1 и Th2 лимфоциты вырабатывать ИФН- γ могут только Th1 лимфоциты. Также ИФН- γ продуцируется и В-клетками. Через 48—72 часа после воздействия активаторов наблюдается максимальная экспрессия гена ИФН- γ [8].

Благодаря усилению ИФН- γ синтеза макрофагально-го протеина NRAMP1 происходит повышение резистентности макрофагов к внутриклеточным микроорганизмам. ИФН- γ усиливает экспрессию компонентом комплекса рецепции липополисахаридов МБТ (TLR-2, TLR-4, CD 14), из-за чего усиливается способность макрофагов DC распознавать и захватывать инфекционные агенты, происходит активация антигенпрезентирующих клеток и запуск иммунного ответа в целом [7, 8].

В норме в ответ на патоген на клетках образуется нормальное количество рецепторов, при этом происходит повышение уровня цитокина и запускается нормальная работа цитокиновой системы. После связывания рецептора с цитокином происходит активирование комплекса цитокин-рецептор внутри клетки. Заново рецептор на поверхности клетки появиться только через 24—72 часа, поэтому в этот период клетка не будет реагировать на цитокин. Данный факт указывает на необходимость прерывистого курса препаратами интерферона и индукторов интерферона (оптимально 3 раза в неделю).

Индукторы ИФН, подобно собственно ИФН, используются в лечении вирусных заболеваний в качестве антиви-

русных препаратов, а также как иммуномодуляторы для эффективного завершения терапии и предотвращения хронизации инфекционного процесса и его рецидивов.

Этиотропное действие ИИ связывают со способностью стимулировать синтез ИФН I типа (α , β , γ), основная функция которого заключается в противовирусной защите организма от вирусных инфекций. Роль ИФН заключается в подавлении трансляции вирусспецифических мРНК через протеинкиназу R(PKR); в индукции синтеза 2'-5'-олиго-А-синтетазы; в блокаде активности вирусной РНК-полимеразы с помощью Мх-белка, являющегося продуктом индукции ИФН I типа, и в контроле апоптоза инфицированных клеток.

Помимо прямого этиотропного действия, ИИ обладают выраженной иммуномодулирующей активностью, что позволяет отнести их к бифункциональным препаратам.

Физиологические уровни индукции интерферонов основаны на использовании природных путей активации экспрессии генов, кодирующих интерфероны, и в первую очередь, тех рецепторов и сигнальных систем клеток организма, которые вовлечены в регуляцию естественного иммунитета. Однако противовирусная активность ИИ, включающая их иммуномодулирующий эффект, заключается не только в индукции ИФН, но и в воздействии на клеточное и гуморальное звенья иммунитета. При введении в организм ИИ вызывают ряд эффектов, связанных с ингибированием роста клеток, модуляцией их дифференцировки и синтезом мембранных рецепторов. Специфическое действие ИИ осуществляется в комплексе с медиаторами воспалительных и иммунных ответов (цитокинами), а также совместно с гормонами и нейромедиаторами. Антибактериальный эффект ИИ заключается как в прямой стимуляции иммунной системы хозяина (непосредственная активация макрофагов ИИ), так и в опосредованном воздействии на моноциты-макрофаги через систему ИФН. В результате воздействия антигена макрофаги начинают выделять в окружающую среду мощные медиаторы воспаления, среди которых особой активностью отличаются, в первую очередь, ИФН γ , а также ФНО и ИЛ-8. ИИ способствуют усилению секреции этих цитокинов. Функция ФНО и ИЛ-8 в механизме воспаления заключается в активации цитотоксического эффекта макрофагов и нейтрофилов, стимулируя хемотаксис фагоцитирующих клеток в очаг воспаления. Роль ИФН- γ заключается в активации синтеза протеаз в макрофагах и нейтрофилах, которые накапливаются в лизосомах активированных клеток, что приводит к «кислородному взрыву» — продукции активных форм кислорода, высокотоксичных для микроорганизмов. Взаимодействуя с микроорганизмами, фагоциты активируются, в цитоплазме накапливаются гранулы, наполненные протеазами, возрастает поглощение кислорода и генерация активных форм кислорода, таких как перекись водорода (H₂O₂) и окись азота (NO). Фагоцитарная и цитолитическая активность

макрофагов лимфокинами усиливается благодаря стимуляции секреции этих метаболитов. Таким образом, одним из механизмов антимикробного действия ИФН- γ является активация окислительного метаболизма макрофагов [9].

Зарубежными авторами установлено, что различные штаммы вируса гриппа А, в т. ч. высокопатогенный штамм H1N1 (2009), обладают повышенной чувствительностью к ИФН- α и - λ , преобладающая продукция которых определялась в проведенных исследованиях. Индуцированные препаратом Амиксин плюрипотентные молекулы ИФН 1-го, 2-го и 3-го типов могут оказывать как системное действие на организм в целом, так и, что особенно важно, адресное противовирусное действие на орган-мишень не только при гриппе, но и при других ОРВИ и выполняют ключевую роль в повышении барьерной защитной функции легочной ткани. В эксперименте при инфицировании вирусом гриппа А вирус-индуцированный ИФН- λ в легочной ткани мышей преобладает над продукцией ИФН- α , что указывает на его доминантную, защитную роль в очагах поражения гриппозной инфекцией. Корреляция результатов действия различных доз препарата Амиксин в условиях отсутствия инфицирования с аналогичными данными под действием вируса гриппа А связана, вероятно, со сходством механизмов продукции ИФН- α и - λ , индуцированных вирусом и препаратом Амиксин, что в свою очередь является научным обоснованием профилактического и лечебного эффектов препарата, направленных на повышение противовирусной защиты входных ворот, органов-мишеней и организма в целом как при гриппозной, так и других острых респираторных вирусных инфекциях [10–12].

Наибольший клинический опыт применения Амиксина накоплен при его использовании в качестве средства терапии и профилактики гриппа и других ОРВИ, при этом в проведенных контролируемых клинических исследованиях приняли участие более 39 тыс. пациентов [2].

Так, в РМАПО на базе ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, проведено исследование, посвященное изучению профилактического эффекта Амиксина в отношении гриппа и ОРВИ среди медицинских работников стационаров г. Москвы [13]. Исследование проводилось в соответствии с приказом Комитета здравоохранения г. Москвы от 3.09.98 №497 «О проведении профилактики гриппа и ОРВИ Амиксином» в осенне-зимний период 1998–1999 гг. Общее число обследованных составило 39 051 человек.

31 677 медицинских работников принимали Амиксин по 1 таблетке в неделю (на курс 6 таблеток) в течение 6 нед. 1741 человек получил неполный курс препарата (3–4 таблетки). В контрольную группу вошли 5633 (15%) человека, не получавших Амиксин. Анализ результатов выявил снижение заболеваемости гриппом и ОРВИ в 3,6 раза у получавших Амиксин в отличие от группы сравнения. Установлена зависимость снижения заболеваемости от схемы приема препарата: среди получавших полный курс Амиксина она оказалась значительно ниже (6,7%), чем в группе с неполным курсом приема препарата (15,2%). У обследованных отмечалась положительная динамика уровня ИФН в сыворотке крови, регистрировался 2–3-кратный прирост ИФН- α и γ . Кроме того, было установлено, что у получавших Амиксин, но заболевших гриппом или ОРВИ, заболевание протекало в более легкой форме с меньшим числом осложнений. 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 ($p < 0,05$). По результатам исследований Амиксин признан эффективным препаратом профилактики ОРВИ независимо от вида респираторного вируса (вирус гриппа, аденовирус, РС-вирус, вирус парагриппа и др.) и был рекомендован как для плановой, так и для экстренной профилактики.

Также профилактическая эффективность Амиксина при гриппе и ОРВИ была изучена в контролируемом клинико-эпидемиологическом исследовании, проведенном на базе ФГУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора [14].

Показана эффективность Амиксина у взрослых, относящихся к группе повышенного риска по заболеваемости гриппом и ОРВИ. Методом случайной выборки были сформированы две равноценные группы — основная и контрольная — по 100 человек. Лица из основной группы принимали Амиксин по схеме, разработанной для

ПРОСТУДЕ И ГРИППУ ОТВЕТ ОДИН – АМИКСИН®

РЕКЛАМА. Информация для специалистов здравоохранения. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

профилактики заболеваемости гриппом и ОРВИ: по 1 таблетке 0,125 г в неделю (фиксированные дни) в течение 6 нед. Для лиц контрольной группы профилактика не проводилась. Данные лабораторной диагностики свидетельствовали о преимущественной циркуляции вирусов парагриппа, аденовирусов, РС-вирусов. Результаты исследования показали, что применение Амиксина для профилактики ОРВИ по стандартной схеме в течение 6 нед. приводило к выраженному снижению заболеваемости в течение всего периода приема препарата и 2 нед. дополнительного наблюдения (всего 8 нед.). Индекс эффективности Амиксина составил 5,5 при соответствующем коэффициенте эффективности 87% [15].

Применение Амиксина в протоколе лечения инфильтративного туберкулеза легких, рассеянного склероза, хронических вирусных гепатитов, рецидивирующего генитального герпеса, респираторного хламидиоза также показало его высокую эффективность [16–20].

Также изучена эффективность и безопасность применения Амиксина при гриппе и других ОРВИ у детей. Амиксин (тилорон) применяли у 70 детей, среди которых у 22 больных диагностирован грипп, у 8 — аденовирусная инфекция, у 8 — парагрипп, у 32 — респираторная инфекция неуточненной этиологии. Кроме того, всем пациентам проводили стандартную симптоматическую терапию, а в случае присоединения осложнений ее дополняли противомикробными препаратами. Применение Амиксина для лечения гриппа приводило к более быстрому исчезновению основных симптомов заболевания (по сравнению с группой, принимавшей плацебо): продолжительность лихорадки сокращалась на 1 сут., головной боли — на 2,1 сут., катаральных явлений — на 3 сут. В группе больных аденовирусной инфекцией продолжительность лихорадки сокращалась на 3 сут., головной боли — на 2,1 сут., катаральных явлений — на 3,3 сут. В группе больных парагриппом продолжительность лихорадки сокращалась на 2,6 сут., головной боли — на 2,2 сут., катаральных явлений — на 1,1 сут. В группе больных ОРВИ неуточненной этиологии продолжительность лихорадки сокращалась на 0,4 сут., головной боли — на 0,8 сут., катаральных явлений — на 1,9 сут. Установлено, что применение Амиксина способствовало нормализации иммунного статуса пациентов. Важным доказательством эффективности Амиксина при лечении ОРВИ было значительное снижение частоты развития серьезных осложнений: пневмонии — в 3,4 раза, бронхита — в 1,8 раза. Кроме того, среди больных, принимавших Амиксин, не выявлялись такие осложнения, как отит, гайморит, обострение хронического тонзиллита [21]. Таким образом, применение Амиксина у детей являлось эффективным средством терапии ОРВИ, независимо от этиологии заболевания. Полученные данные свидетельствуют о высокой клинико-эпидемиологической эффективности препарата в отношении широкого спектра респиратор-

ных вирусов. Накопленный обширный положительный опыт применения Амиксина определяет возможность его широкого использования в лечении и профилактике ОРВИ и гриппа у детей, в том числе в периоды сезонного и эпидемического подъема заболеваемости.

Амиксин разрешен к применению для лечения, профилактики гриппа и других ОРВИ у взрослых, также у детей старше 7 лет для лечения осложненных и неосложненных форм этих заболеваний. У детей применяется детская форма препарата (таблетки 60 мг).

Эффективность и безопасность применения детской формы Амиксина доказана и при герпесвирусных инфекциях у часто болеющих детей [22, 23], а также в составе комплексной терапии энтеровирусных менингитов [24]. При рецидивирующей герпесвирусной инфекции дети получали комплексную терапию, включающую ацикловир и препарат интерферона по убывающей схеме, а затем курс Амиксина в разовой дозе у детей с 7 до 12 лет по 0,06 мг и старше 12 лет — по 0,125 мг 1 раз в 48 часов № 10. В результате проведенной терапии в ходе клинико-лабораторного наблюдения в течение 12 мес. у 78% детей с рецидивирующей герпетической инфекцией и опоясывающим герпесом было установлено отсутствие рецидивов болезни, а среди детей с хронической активной ЭБВ- и ЦМВ-инфекциями в 64% случаев отмечали клинико-лабораторную ремиссию. Сравнительная оценка показателей иммунного статуса до и после лечения показала улучшение со стороны субпопуляционного состава лимфоцитов — нормализацию числа CD3+, CD316+, CD20+, достоверное нарастание ($p < 0,05$) CD4+ и активированных лимфоцитов CD25+, а также нормализацию реактивности Т-лимфоцитов в РБТЛ на ФГА и концентрации ЦИК в крови [22].

Заключение

Таким образом, системная регуляция иммунитета является важным механизмом модуляции ответа макроорганизма на инфекцию и ее нарушение при болезни, старении или других условиях может привести к усилению патологии. Применение иммуномодулирующих препаратов обосновано, если даже иммунодиагностические исследования не позволяют выявить отклонений в иммунном статусе, поскольку в основе любого хронического инфекционно-воспалительного процесса лежат изменения в функциональном состоянии иммунной системы.

Приведенные данные продемонстрировали эффективность и безопасность применения препарата Амиксин® (тилорон) у взрослых и детей старше 7 лет и позволяют рассматривать его в качестве обоснованного выбора в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа.

Включение в комплексную терапию больных с хронической герпесвирусной инфекцией Амиксина в качестве ингибитора вирусной репликации и индуктора синтеза

интерферонов показало клиническую эффективность и безопасность у детей старше 7 лет.

Литература/References:

1. Григорян С.С., Иванова А.М., Ходжаев Ш.Х., Ершов Ф.И. Интерферониндуцирующая активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус // *Вопр. вирусологии*. 1990; 35(1): 61–64.
Grigorian S.S., Ivanova A.M., Khodzhaev Sh.Kh., Ershov F.I. The interferon activity amiksina and its effect on interferon status // *Problems. Virology*. 1990; 35 (1): 61–64. (In Russ)
2. Ершов Ф.И., Григорян С.С. Рекомендации по применению препарата Амиксин в клинической практике: Пособие для врачей. — М., 2007.
Ershov F.I., Grigorian S.S. [Recommendations for use Amiksin drug in clinical practice]: A guide for physicians. — М., 2007. (In Russ)
3. Chandra P, Wright G.J. Tilorone hydrochloride: the drug profile // *Top Curr Chem*. 1977; 72(1): 125–48.
4. Katz E., Margalith E., Winer B. The effect of Tilorone hydrochloride on the growth of several animal viruses in tissue cultures // *J Gen Virol*. 1976; 31(1):125–9.
5. Ortega E., Algarra I., Serrano M.J. et al. Enhanced resistance to experimental systemic candidiasis in tilorone-treated mice // *FEMS Immunol Med Microbio*. 2000; 28(4): 283–9.
6. Mayer G.D., Kruger R.F. Tilorone hydrochloride: mode de action // *Science*. 1970; 169: 1214–1215.
7. Интерферон — 2011: Сборник научных статей. — М., 2012. [Interferon — 2011]: Collection of scientific articles. — М., 2012. (In Russ)
8. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.
Ketlinsky S.A. [Cytokines] / S.A. Ketlinsky, A.S. Simbirtsev. — Spb.: Foliant, 2008. — 552 p. (In Russ)
9. Ершов Ф.И. Индукторы интерферонов // *Вопросы общей вирусологии*. 2007: 290–300.
Ershov F.I. Interferon inducer // *Questions of General Virology*. 2007: 290–300. (In Russ)
10. Durbin R.K., Kotenko S.V., Durbin J.E. Interferon induction and function at the mucosal surface // *Immunol. Rev*. 2013; 255: 25–39.
11. Jewell N.A., Cline T. et al. Lambda Interferon is the predominant interferon induced by Influenza A virus infection in vivo // *J. Virol*. 2010: 11515–11522.
12. Hermant P., Michiels Th. Interferon- in the context of viral infections; production, response and therapeutic implication // *J. Innate Immune*. 2014; 6: 563–574.
13. Селькова Е.П., Яковлев В.Н., Семенов Т.А. и др. Оценка профилактического эффекта Амиксина в отношении острых респираторных вирусных инфекций // *ЖМЭИ*. 2001; 3: 42–46.
Selkova E.P., Yakovlev V.N., Semenenko T.A. et al. Evaluation of preventive effect Amiksina against acute respiratory viral infections // *JMMEI*. 2001; 3: 42–46. (In Russ)
14. Отчет о применении препарата «Амиксин» для профилактики острых респираторных вирусных инфекций и гриппа среди медицинского персонала Центральной подстанции скорой медицинской помощи города Москвы. Федеральное государственное учреждение науки МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. — М., 2008.
[Report on the use of the drug «Amiksin» for prevention of respiratory viral infections and influenza among medical staff of the Central station ambulance in Moscow]. Federal State Institution of Science MCRIEM them G.N. Gabrichevskogo of Rospotrebnadzor. — М., 2008. (In Russ)
15. Волчек И.В. Профилактическая и лечебная эффективность Амиксина при гриппе и других острых респираторных инфекциях // *TERRA MEDICA nova*. 2003; 1 (29): 17–20.
Volchek I.V. Prophylactic and therapeutic efficacy of Amixin with influenza and other acute respiratory infections // *TERRA MEDICA nova*. 2003; 1 (29): 17–20. (In Russ)
16. Информация о применении препарата Амиксин в комплексной терапии больных очаговым и инфильтративным туберкулезом легких старше 14 лет. — М., 2004.
[Information about the application Amixin drug in the treatment of patients with focal and infiltrative pulmonary tuberculosis over 14 years]. — М., 2004. (In Russ)
17. Путилина М.В., Федин А.И. Амиксин в лечении рассеянного склероза // *TERRA MEDICA nova*. 2003; 4: 40–42.
Putilina M.V., Fedin A.I. Amixin in the treatment of multiple sclerosis // *TERRA MEDICA nova*. 2003; 4: 40–42. (In Russ)
18. Применение индуктора интерферона Амиксина в лечении острых и хронических вирусных гепатитов: Методические рекомендации. — М., 1999.
[The use of interferon inducer Amixin in the treatment of acute and chronic viral hepatitis:] Guidelines. — М., 1999. (In Russ)
19. Отчет «Клиническая эффективность Амиксина в терапии рецидивирующего генитального герпеса» // Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова. — Санкт-Петербург, 2010.
The report ["Clinical efficacy Amiksina in the treatment of recurrent genital herpes"] // *Clinical Hospital №122 them L.G. Sokolov*. — St. Petersburg, 2010. (In Russ)
20. Применение индуктора синтеза интерферона Амиксина в лечении хронического респираторного хламидиоза: Пособие для пульмонологов, терапевтов, иммунологов. НИИ физико-химической медицины МЗ РФ. — М., 1998.
[The use of an inducer synthesis interferon Amixin in the treatment of chronic respiratory chlamydia]: A Handbook for pulmonologists, internists, immunologists. Institute of Physico-Chemical Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. — М., 1998. (In Russ)
21. Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Балаболкин И.И. Терапевтическая эффективность и безопасность Амиксина при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях у детей // *Рус. мед. журн*. 2001; 9 (19).
Uchaikin V.F., Cheshik S.G., Balabolkin I.I. Therapeutic efficacy and safety of Amixin in children with influenza and other respiratory viral infections // *RMJ*. 2001; 9 (19). (In Russ)
22. Бабаченко И.В., Левина А.С., Ушакова Г.М., Копылова А.В. и др. Опыт применения Амиксина® в комплексной терапии хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей // *Детские инфекции*. 2012; 11(2): 34–37.
Babachenko I.V., Levina A.S., Ushakova G.M., Kopylova A.V. et al. The experience of Amixin® in the treatment of chronic herpes virus infections in sickly children // *Childrens Infections*. 2012; 11 (2): 34–37. (In Russ)
23. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии // *Детские инфекции*. 2014; 13(4): 41–45.
Levina A.S., Babachenko I.V. Persistent infections in frequently and long ill children, the possibility of etiopathogenic therapy // *Childrens Infections*. 2014; 13 (4): 41–45. (In Russ)
24. Хаманова Ю.Б., Сабитов А.У., Фомин В.В. Иммуотропная терапия энтеровирусных менингитов у детей // *Детские инфекции*. 2013; 12(1): 57–62.
Hamanova Yu.B., Sabitov A.U., Fomin V.V. Immunotropic therapy enteroviral meningitis in children // *Childrens Infections*. 2013; 12 (1): 57–62. (In Russ)