

Острые респираторные вирусные инфекции:

современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии

О. В. Калюжин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, эпидемиология, этиология, химиорезистентность, антигенная изменчивость, врожденный иммунитет, иммунные расстройства, индукторы интерферонов, тилорон.

Вирусы являются причиной большинства острых инфекций дыхательных путей, которые в совокупности уносят более 4 млн человеческих жизней в год. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) лидируют в структуре заболеваемости разных стран мира [1]. Несмотря на огромные усилия в разработке средств профилактики и лечения этой группы болезней, их результат весьма скромный. Большая часть исследований в этой области направлена на изучение патогенеза и методов предотвращения/терапии гриппа. Однако ежегодные эпидемии последнего, значительная изменчивость времени пиковой заболеваемости, вариативность и ошибки в прогнозах доминирующих в сезоне штаммов вируса говорят, что грипп на текущий момент слабо контролируется существующей системой профилактики.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в межпандемические периоды в мире в среднем около 1 млрд человек в год заболевает гриппом, при этом у 3–5 млн из них развиваются тяжелые формы инфекции, а от 300 000 до 500 000 больных умирает. Максимальная летальность от респираторных инфекций отмечается в раннем детском возрасте и у пожилых лиц. Среди 90 млн случаев гриппа у детей младше 5 лет в 2008 г. по разным оцен-

кам от 28 000 до 111 500 детей умерли от связанных с гриппом инфекций нижних дыхательных путей. То, что развитие пневмонии, ежегодно уносящей 1,4–1,8 млн жизней детей указанного возраста (что превышает суммарную летальность от малярии, инфекции вируса иммунодефицита человека/синдрома приобретенного иммунодефицита и кори), в значительной степени ассоциировано с гриппом (в 17% случаев) и респираторно-синцитиальной вирусной (RSV) инфекцией (29%), выводит эти ОРВИ на ведущие по медико-социальной значимости места среди всех заболеваний человека [2].

Разнообразие возбудителей ОРВИ

Известно более 200 вирусов, вызывающих гриппоподобные заболевания, некоторые из которых открыты совсем недавно [3]. Информация об удельной частоте выявления тех или иных возбудителей ОРВИ существенно варьирует в зависимости от дизайна исследования, его длительности и сезона, возраста больных, вариантов отбора биологических образцов и методов верификации патогена, а также географической локализации. В результате анализа данных целой серии исследований этиологической структуры ОРВИ, проведенных в разных странах различными группами ученых, установлено, что к наиболее распространенным возбудителям относятся (в порядке убывания частоты

выявления) риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа, RSV, коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы и аденовирусы (табл.) [4].

Примерно в 1/5 случаев выявить возбудитель ОРВИ не удается [5]. Это связано не только с техническими проблемами верификации патогенов, но и с тем, что далеко не все респираторные вирусы известны, о чем свидетельствуют продолжающиеся открытия новых возбудителей ОРВИ у человека [3].

Высокая частота респираторных вирусных микст-инфекций

Врачи часто недооценивают вероятность присутствия в организме более чем одного респираторного вируса как причины ОРВИ и во многих случаях ограничиваются верификацией возбудителя гриппа или даже штамма А (H1N1)pdm09. Однако у значительного числа пациентов острые заболевания дыхательных путей являются следствием коинфицирования различными вирусами. Так, у 23% больных с лабораторно подтвержденным гриппом выявляли, по крайней мере, еще один респираторный вирусный патоген [6].

Коинфицирующие вирусы находили и у 24–32% пациентов с коронавирусной, риновирусной, бокавирусной инфекциями и парагриппом [6]. С дальнейшей модернизацией и широким внедрением молекулярных мето-

Этиология ОРВИ [4]		
Возбудитель	Распространенность, %	Количество исследований/количество стран
Риновирусы/энтеровирусы	12–45	6/5
Вирусы гриппа	6–40	7/5
Вирус гриппа H5N1 (птичий)	Единичные вспышки	1/1
Вирусы парагриппа	15–30	4/4
RSV	10–30	4/4
Коронавирус OC43	5–30	5/4
Коронавирус 229E	1–5	3/3
Коронавирус NL63	1,7–9,3	12/9
Коронавирус HKU1	1–11,3	9/8
Метапневмовирусы	1,5–30	18/10
Бокавирусы	2,1–11,3	14/12
Аденовирусы	2–4	4/4

дов верификации патогенов при ОРВИ доля выявленных вирусных микст-инфекций будет расти. Например, в одной из недавних работ у пациентов с заболеваниями дыхательных путей, вызванными коронавирусами, моноинфекция подтверждена всего в 30% случаев, тогда как у 70% больных установлена вирусная микст-инфекция, причем у 18% пациентов обнаружены три и более респираторных вирусных патогена [7].

Проблема микст-инфекций важна с практической точки зрения. Во-первых, сочетание нескольких респираторных патогенов, как правило, утяжеляет течение ОРВИ. В частности, коинфицирование детей RSV и другими вирусами, поражающими дыхательные пути, чаще приводит к тяжелым и среднетяжелым формам заболевания, чем RSV-моноинфекция [8]. Во-вторых, микст-инфекции во многом объясняют, почему даже при раннем начале приема этиотропных препаратов у больных с лабораторно подтвержденным гриппом результат лечения далеко не всегда удовлетворительный.

Проблемы химиотерапии гриппа и других ОРВИ

Оставляя за рамками этого сообщения некоторые российские противовирусные препараты, которые вошли в текущие стандарты оказания медицинской помощи при гриппе и других ОРВИ, в силу большого числа доступных публикаций на эту тему, уделим внимание химиотерапевтиче-

ским средствам, разрешенным к клиническому применению при гриппе в наиболее развитых странах мира. Эти средства характеризуются изученными молекулярными механизмами действия, достаточно высоким качеством доклинических и клинических испытаний, а также постмаркетинговых исследований.

На рынке представлены две группы таких препаратов:

- 1) ингибиторы нейраминидазы (NA): осельтамивир и занамивир;
- 2) ингибиторы ионных M2-каналов: амантадин и римантадин.

Первая группа препаратов действует на вирусы гриппа А и В, вторая — только на возбудители типа А, так как у вирусов гриппа В M2-каналы отсутствуют.

Если говорить о перспективах ближайших сезонов, то M2-ингибиторы вряд ли можно рассматривать как средства выбора для лечения гриппа, так как уже на протяжении нескольких лет циркулирующие штаммы вируса гриппа не чувствительны к этим препаратам [9].

Проблема химиорезистентности касается и NA-ингибиторов [10]. С 1999 г., когда они были выведены на рынок, и вплоть до начала сезона 2007–2008 г. подавляющее большинство циркулирующих вирусов гриппа сохраняло чувствительность к этим препаратам, а резистентные штаммы встречались не более чем в 6% случаев. Однако в течение следующих 1–2 лет доля устойчивых возбудителей резко возросла. Так, в Японии она составляла 1,5–2,6% для допандемических

штаммов H1N1 в сезоне 2007–2008 г., а в сезоне 2008–2009 г. — увеличилась практически до 100%. В последнем случае это было не только результатом селекционного действия широко используемых в Японии NA-ингибиторов, но и следствием распространения резистентных штаммов из Европы. В сезоне 2012–2013 г. на англоязычных страницах сайта ВОЗ, посвященных мониторингу заболеваемости гриппом (http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/), неоднократно появлялись сообщения о выявлении у больных штаммов А (H1N1)pdm09, устойчивых к осельтамивиру. Резистентность к занамивиру встречалась в целом реже, что, вероятно, связано с меньшими объемами применения этого препарата. В ряде случаев устойчивые штаммы выявлялись у лиц, не подвергавшихся лечению NA-ингибиторами, что является доказательством циркуляции резистентных штаммов среди населения.

Надежды на увеличение эффективности лечения гриппа и решение проблемы химиорезистентности связаны с выходом на мировой рынок новых NA-ингибиторов: ланинамивира и перамивира [9]. Однако, учитывая то, что мишенью действия этих препаратов является поверхностный гликопептид, который, находясь под эволюционным давлением адаптивного иммунного ответа, приобрел способность к высокой генетически обусловленной изменчивости, можно предположить, что селекция и экспансия резистентных к новым NA-ингибиторам штаммов — вопрос времени.

Высокая изменчивость вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ

Изменчивость строения возбудителей ОРВИ является вызовом для разработчиков не только химиопрепаратов, но и вакцин. Большая антигенная вариативность, приобретенная вирусами в ходе эволюционной «гонки вооружений» с совершенствующимися защитными механизмами макроорганизмов, касается в первую очередь высокоиммуногенных наружных структур патогенов, которые являются главными объектами надзора со стороны адаптивного иммунитета. Так, поверхностные гликопептиды вируса гриппа — гемагглютинин (HA) и NA — претерпевают значительные изменения при репликации вируса в результате частых точечных мутаций их генов. Вставки, делеции и изменения нуклеотидных последовательностей этих генов ведут к структурному полиморфизму HA и NA, хотя, как правило, этого недостаточно для радикальных перемен антигенных свойств этих белков. Такие мутации, получившие название «антигенный дрейф», приводят к частичной потере иммунитета к возбудителю гриппа в данной популяции и возникновению эпидемий или спорадических вспышек [11].

В основе пандемий лежат более существенные изменения антигенных свойств вируса, результатом которых является практически полная потеря протективного иммунитета среди населения. Такие изменения, обозначаемые как «антигенный сдвиг», происходят, когда вирус приобретает принципиально новый по антигенности HA, который при этом эффективно связывается с рецепторами эпителия дыхательных путей человека (с новым NA или без такового).

Антигенный сдвиг может быть следствием:

- генетической рекомбинации между адаптированными к человеку и животным штаммами при их одновременном попадании в подходящий «организм-смеситель» (например, в свинью или перепела), ведущей к появлению вируса-реассортанта, который может устойчиво передаваться среди людей;
- возникновения нового HA, способного к высокоаффинному связыванию с сиаловыми кислотами на поверхности респираторного эпителия человека, в результате чего вирус гриппа А, исходно циркули-

ровавший у птиц или млекопитающих, передается без рекомбинации из природного резервуара человеку [11].

При антигенном сдвиге HA и NA могут серотипически не отличаться от аналогичных гликопептидов сезонно циркулирующих штаммов вируса. Важнейшим в этом феномене (и, следовательно, в потенциальной способности к пандемическому распространению) является не смена серотипа возбудителя, а появление принципиально нового по антигенным характеристикам вируса, к которому в человеческой популяции либо совсем отсутствует иммунитет, приобретенный в результате перенесенных заболеваний и вакцинации, либо он присутствует на очень низком уровне, не имеющем протективного значения. Так, пандемический штамм вируса гриппа А (H1N1)pdm09 значительно отличается по антигенным свойствам от ранее циркулирующих штаммов, в том числе от достаточно давно циркулирующего «сезонного» H1N1.

Таким образом, изменение иммуногенных структур вируса в результате антигенного сдвига/дрейфа лежит в основе ускользания патогена от адаптивного иммунного ответа и недостаточной эффективности вакцин.

Роль интерферонов во врожденном иммунном ответе при гриппе и других ОРВИ

По мнению большинства специалистов, центральным звеном противовирусной иммунной защиты от возбудителей ОРВИ является система интерферона (ИФН) — цитокинов, впервые открытых как медиаторы феномена интерференции, т.е. предотвращения повторного вирусного заражения [12].

Известно три типа ИФН:

- I тип: ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ω и др.;
- II тип: ИФН- γ ;
- III тип: ИФН- λ (ИЛ-29, ИЛ-28A, ИЛ-28B).

ИФН- γ является ключевым медиатором, переключающим дифференцировку незрелых CD4⁺ Т-лимфоцитов в направлении Т-хелперов 1-го типа (Th1) и потенцирующим адаптивные клеточные иммунные реакции в отношении вирус-инфицированных клеток [12, 13].

ИФН I и III типов представляют собой важнейшие составляющие врожденной противовирусной защиты. ИФН I типа вырабатываются раз-

личными клетками в ответ на инвазию вирусов, тогда как ИФН III типа продуцируются преимущественно эпителиальными клетками, в том числе респираторного тракта, и в этой связи играют существенную роль в защите от возбудителей ОРВИ. Несмотря на то, что свое биологическое действие ИФН этих типов оказывают через разные рецепторно-сигнальные системы, пути индуцированных ими биохимических событий на определенных стадиях сходятся и приводят к экспрессии ИФН-стимулированных генов [14], белковые продукты которых блокируют ключевые этапы жизненного цикла вируса, начиная с его внедрения в клетку и заканчивая высвобождением дочерних вирионов. Более того, ИФН- α и ИФН- β , как и ИФН- γ , потенцируют адаптивные клеточные противовирусные реакции [11].

Однако вирусы, в частности, возбудители ОРВИ, научились подавлять ключевые врожденные защитные механизмы, в том числе выработку и биологическую функцию ИФН.

Вирус-индуцированные дефекты продукции и функции ИФН I и III типов

Расшифрован целый ряд молекулярных механизмов, позволяющих респираторным вирусам противостоять протективному действию ИФН. Наиболее изучены способы подавления врожденного иммунного ответа, реализуемые вирусами гриппа.

Неструктурный белок вируса гриппа NS1 блокирует на разных уровнях каскад биохимических событий, ведущих к активации генов ИФН I и III типа и других цитокинов, обладающих опосредованной противовирусной активностью. NS1 ингибирует распознавание RIG-I-рецептором вирусной РНК; подавляет дальнейшие сигналы, ведущие к активации и транслокации в ядро транскрипционных факторов IRF-3 (интерферон-регулирующего фактора 3), NF- κ B (ядерного фактора- κ B) и AP-1 (активирующего протеина-1); непосредственно угнетает экспрессию генов ИФН I типа и других цитокинов [11].

NS1 — не единственный белок вируса гриппа, который сдерживает врожденный иммунный ответ. Вирусные протеины PB2 и PB1-F2 ограничивают продукцию ИФН- β , связывая MAVS (митохондриальный противовирусный сигнальный протеин). Недавно открытый белок PA-X подавляет экспрессию генов хозяина, участвующих в инициации клеточного иммунного

ответа. Нуклеопротеин (NP) ингибирует действие протеинкиназы-R — важнейшего противовирусного фактора, индуцируемого ИФН I и III типов. Внутряядерная репликация вируса гриппа А в значительной степени предотвращает распознавание вирусной РНК цитозольными паттерн-распознающими рецепторами [11].

В дополнение к ограничению выработки ИФН I типа, вирус гриппа А также нарушает сигналы, проводимые через рецепторы ИФН- α/β . В частности, вирус индуцирует экспрессию SOCS-белков (супрессоров цитокиновых сигналов), которые подавляют проведение сигналов от указанных рецепторов на уровне активации JAK/STAT (янус-киназы/сигнального трансдуктора и активатора транскрипции) [11].

Известны основные молекулярные события, лежащие в основе иммуносупрессивного действия RSV. Неструктурный белок вируса NS1 подавляет фосфорилирование IRF-3 и нарушает его связь с промотором гена ИФН, а также индуцирует протеосомальную деградацию STAT2. NS2 также вызывает деградацию STAT2, снижает уровень TRAF3 (фактора 3, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (ФНО)) и, кроме того, взаимодействует с RIG-I-рецептором, что в совокупности ведет к подавлению синтеза ИФН I и III типов [15]. NP этого патогена, взаимодействуя с MDA5 (геном 5, ассоциированным с дифференцировкой меланомы) и MAVS, обеспечивает их транслокацию в вирусные тельца-включения и тем самым подавляет ответную выработку ИФН I типа [16].

Раскрыты механизмы, которые используют и другие респираторные патогены, в частности вирусы парагриппа и метапневмовирусы, для противостояния врожденным защитным реакциям. Они также блокируют выработку ИФН I и III типа и индуцированные этими цитокинами противовирусные сигналы.

Вышесказанное говорит о необходимости коррекции вызванных респираторными вирусами расстройств врожденной защиты, в частности, дефектов системы ИФН.

Неоднозначная роль ИФН I и III типов при ОРВИ

Функция ИФН I и III типов при ОРВИ не ограничивается противовирусной защитой. Роль этих цитокинов при развитии вторичных бактериальных

инфекций и вирус-индуцированных обострений бронхиальной астмы неоднозначна.

Бактериальные суперинфекции являются частым следствием ОРВИ, поэтому возбудители гриппа, RSV и некоторые другие респираторные вирусы в значительной степени определяют заболеваемость пневмонией, а также средним отитом [17].

Ключевые события, за счет которых вирусы потенцируют развитие вторичных бактериальных инфекций, известны и включают, помимо нарушения эпителиального барьера и усиления адгезии бактерий, дисфункцию различных компонентов иммунной системы. В развитии последней существенную роль играют ИФН I типа. Эти цитокины подавляют выработку СХС-хемокинов (КС и MIP2), привлекающих нейтрофилы, и угнетают функцию легочных $\gamma\delta$ T-клеток, в частности продукцию ими ИЛ-17 (важнейшего для эффективной защиты от *Streptococcus pneumoniae* медиатора), что в совокупности повышает восприимчивость к вторичной бактериальной пневмонии [17].

У 80–85% детей школьного возраста и 60–80% взрослых больных при обострении бронхиальной астмы выявляются респираторные вирусные патогены: в 2/3 случаев — риновирусы, RSV и возбудители гриппа — реже [18]. Одним из возможных механизмов высокой частоты ассоциации респираторных вирусов и обострения астмы считали угнетение продукции ИФН I, II и III типов, которая, с одной стороны, ведет к преобладанию Th2-зависимых иммунных реакций, лежащих в основе патогенеза астмы, а с другой стороны — к дефициту врожденной противовирусной защиты и T-клеточных иммунных реакций, направленных на вирус-инфицированную клетку [18].

Однако результаты недавних работ говорят о гораздо более сложных причинно-следственных связях выработки ИФН I и III типов и обострений астмы. Вероятнее всего, у больных бронхиальной астмой базовый уровень выработки этих цитокинов действительно снижен, что является причиной высокой восприимчивости к ОРВИ, но при возникновении последних не дефицит, а, наоборот, избыточная продукция ИФН I и III типов провоцирует обострения астмы. При возникновении риновирусной инфекции у пациентов с астмой именно уровень

ИФН- α и ИФН- λ_1 , но не вирусная нагрузка, коррелировал с обострением этого хронического бронхолегочного заболевания [19].

В этой связи модуляция продукции ИФН I и III типов представляется рациональной стратегией как для снижения частоты ОРВИ у пациентов с астмой, так и для предотвращения обострения последней на фоне вирусной инфекции дыхательных путей и развития бактериальных осложнений.

Индукторы ИФН: новый взгляд на механизмы профилактического и терапевтического действия при ОРВИ

Индукторы ИФН — гетерогенная группа лекарственных препаратов, включающая природные и синтетические субстанции различной структуры и молекулярного веса. Активация выработки ИФН — лишь один из фармакологических эффектов их действия; большинство классифицируемых как «индукторы ИФН» иммуномодуляторов одновременно стимулируют продукцию ФНО, ИЛ-1 и ряда других цитокинов, а отдельные препараты обладают прямым противовирусным действием. Более того, некоторые индукторы ИФН в зависимости от режима введения и исходного состояния макроорганизма могут оказывать разнонаправленные эффекты на продукцию этих и других цитокинов. Таким образом, спектр фармакологического действия указанных препаратов выходит далеко за рамки «номенклатурной» индукции ИФН [20].

Индукторы ИФН являются действенной альтернативой топическим и ректальным формам ИФН- α в профилактике и лечении ОРВИ. И дело не только в том, что применение препаратов, стимулирующих продукцию ИФН, не приводит к образованию в организме антител к этим цитокинам и отчасти преодолевает проблему быстрого распада и нейтрализации цитокинов под воздействием сыровоточных и тканевых протеаз и ингибиторов.

Классификация, основные фармакологические свойства и область клинического применения представленных на фармацевтическом рынке индукторов ИФН детально описаны; применение их для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ убедительно аргументировано [21]. Поэтому в настоящем сообщении основное вни-

мание уделено только одному представителю этой группы лекарственных средств — тилорону.

Открытие в 1970 году способности тилорона существенно повышать уровень циркулирующего ИФН при введении *per os* позволяет рассматривать этот иммуномодулятор как первый в мире низкомолекулярный индуктор ИФН, пригодный для перорального применения [22]. Это открытие вызвало большой интерес к тилорону как потенциальному противовирусному средству и дало старт огромному числу исследований его фармакологических свойств.

В одной из недавних работ оценивали эффективность и безопасность препарата тилорон (Лавомакс) у взрослых, относящихся к группе повышенного риска ОРВИ (медицинских работников), в период сезонного эпидемического подъема заболеваемости. Применение тилорона по 125 мг 1 раз в неделю на протяжении 6 недель в группе из 100 человек приводило к четырехкратному снижению заболеваемости ОРВИ в течение периода приема препарата и 2 недель дополнительного наблюдения в сравнении с аналогичной по численности контрольной группой. Кроме того, тилорон в 5 раз сокращал среднюю продолжительность случая ОРВИ. Среди заболевших обеих групп преобладающими возбудителями были вирусы парагриппа 2-го типа и аденовирусы, которые в этот период определяли заболеваемость по региону. Побочные эффекты при приеме тилорона отмечены у 2 пациентов (диспептические проявления, аллергическая реакция) [23].

В другой работе изучен профилактический эффект тилорона (Лавомакс) в сравнении с действием субъединичных противогриппозных вакцин. За участниками исследования наблюдали в течение 6 недель применения препарата по вышеуказанной схеме и еще 12 дополнительных недель. Прием тилорона здоровыми добровольцами ($n = 340$) приводил к восьмикратному снижению заболеваемости ОРВИ и сокращению более чем на одну треть средней продолжительности случая респираторной инфекции в сравнении с контрольной группой ($n = 260$), участники которой не получали специфических и неспецифических превентивных средств. При этом профилактическая действенность индуктора ИФН в отношении гриппоподобных заболеваний с лабораторно не верифи-

цированным возбудителем была сопоставима с таковой, зарегистрированной в группе добровольцев ($n = 340$), подвергнутых вакцинации. Высокая эффективность противогриппозных вакцин позволяет предположить, что среди участников исследования заболеваемость ОРВИ была в значительной степени связана с вирусами гриппа.

В целой серии исследований подтверждена клиническая эффективность тилорона у взрослых и детей и как средств лечения гриппа и других ОРВИ. Важно то, что индуктор ИФН при терапевтическом использовании не только снижал продолжительность и выраженность основных симптомов ОРВИ, но и уменьшал частоту и тяжесть течения осложнений этих заболеваний [24].

Однако механизмы действия этого препарата в разные фазы инфекционного процесса и при разных схемах применения могут существенно различаться.

Ключевые молекулярные события, лежащие в основе профилактического эффекта тилорона (например, при приеме 1 раз в неделю), очевидны: увеличение базового уровня ИФН в плазме крови и тканях обеспечивает более высокую устойчивость организма к вирусной инвазии. В этой ситуации тилорон действует именно за счет своей «номенклатурной» способности индуцировать ИФН.

Гораздо сложнее интерпретировать механизмы, лежащие в основе его терапевтической активности, учитывая то, что ИФН и другие цитокины, продукцию которых модулирует тилорон, играют различную роль на разных этапах заболевания. В начальной фазе инфекции, особенно в продромальной период, эти цитокины несомненно имеют протективное значение, более того, они являются центральным звеном противовирусной защиты. Учитывая вышеописанную способность вирусов гриппа, парагриппа, RSV и некоторых других респираторных патогенов угнетать выработку и функцию ИФН- α/β , рациональной терапевтической стратегией в этот период инфекционного процесса является дополнительная стимуляция продукции этих цитокинов, что и реализуется благодаря применению тилорона. Однако в поздние фазы заболевания роль ИФН I и III типов неоднозначна: помимо протективной функции, они имеют и существенное патогенетическое

значение. Во-первых, избыточная продукция ИФН и других провоспалительных цитокинов является фактором повреждения респираторного тракта и организма в целом [25–27]. Во-вторых, как указано выше, в поздние фазы болезни высокий уровень ИФН I и III типов ассоциирован с развитием бактериальных осложнений, в частности пневмококковой пневмонии, и астмы.

В этой связи интересен давно установленный факт того, что ежедневные последовательные введения тилорона индуцируют состояние гипореактивности, при котором дальнейшая стимуляция выработки ИФН и других провоспалительных медиаторов не происходит. Это явление описано и для ряда других индукторов ИФН [28].

Очевидно, в те фазы инфекционного процесса, когда под влиянием высокой вирусной нагрузки, несмотря на иммуносупрессивные свойства респираторных вирусов, продукция провоспалительных медиаторов становится избыточной, введение тилорона нивелирует этот повреждающий фактор. Поэтому снижение выраженности воспалительных реакций при ОРВИ, а также частоты и тяжести бронхолегочных осложнений под влиянием тилорона связаны, по крайней мере, отчасти со снижением чрезмерной продукции ИФН и других провоспалительных медиаторов.

Таким образом, терапевтическая активность тилорона связана не только с индукцией продукции ИФН I и II типа, о чем писали многие авторы, а с модуляцией выработки этих и других цитокинов, приводящей к смещению баланса в системе «повреждение/ответ» в благоприятную для организма зону, в которой выраженность защитных реакций организма обеспечивает контроль над инфекционным процессом, но при этом предотвращает значительное эндогенное повреждение организма. То есть за счет применения тилорона достигается основная цель иммуномодуляции, отраженная в консенсусном документе по иммунотерапии инфекционных болезней [29].

В терапевтическое действие тилорона при ОРВИ вносит вклад и недавно выявленная прямая противовирусная активность препарата (Лавомакс) в отношении вирусов гриппа А (H1N1) и А (H3N2), а также RSV. Степень этого вклада в клиническую эффективность тилорона еще предстоит уточнить.

Заключение

В течение многих десятилетий главной и непосредственной мишенью разрабатываемых методов лечения и профилактики инфекционных болезней были патогены, и суть этих методов в основном сводилась к использованию антимикробных химиопрепаратов и вакцин. Если оптимизм в отношении эффективности химиотерапии бактериальных инфекций был весьма высок, особенно на заре эры антибиотикотерапии, то успехи этиотропной терапии большинства вирусных заболеваний остаются весьма ограниченными. Темпы разработки действенных средств специфической иммунопрофилактики ОРВИ не отвечают современным вызовам, связанным с неуклонно возрастающим числом новых патогенов, а также вариативностью антигенных свойств известных возбудителей заболеваний дыхательных путей. Иммуносупрессивные свойства, разнообразие и продолжающиеся открытия респираторных вирусов, экспансия штаммов, резистентных к противовирусным средствам и ускользающих от адаптивных иммунных реакций, а также высокая частота вирусных микст-инфекций говорят о целесообразности поиска других направлений терапии/профилактики ОРВИ, одним из которых является оптимизация врожденного иммунного ответа [30]. В настоящем сообщении впервые проанализировано действие индукторов ИФН с точки зрения модуляции баланса повреждения организма и выраженности врожденного иммунного ответа. С этих позиций тилорон, являющийся первым в мире низкомолекулярным пероральным индуктором ИФН I и II типа и обладающий умеренной прямой противовирусной активностью в отношении респираторных патогенов, представляется средством выбора для профилактики и лечения ОРВИ. Новый взгляд на механизмы профилактической и терапевтической активности тилорона раскрывает возможности для дальнейшего увеличения его клинической эффективности путем оптимизации и персонализации режима применения. ■

Литература

1. *Seto W. H., Conly J. M., Pessoa-Silva C. L.* et al. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update // *East Mediterr Health J.* 2013; 19 (Suppl. 1): S39–47.
2. *Rudan I., O'Brien K. L., Nair H.* et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries // *J Glob Health.* 2013; 3 (1): 10401. doi: 10.7189/jogh.03.010401.
3. *Jartti T., Jartti L., Ruuskanen O., Soderlund-Venermo M.* New respiratory viral infections // *Curr Opin Pulm Med.* 2012; 18 (3): 271–278. doi: 10.1097/MCP.0b013e328351f8d4.
4. *Mahony J. B.* Detection of respiratory viruses by molecular methods // *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21 (4): 716–747. doi: 10.1128/CMR.00037–07.
5. *Hustedt J. W., Vazquez M.* The changing face of pediatric respiratory tract infections: how human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children // *Yale J Biol Med.* 2010; 83 (4): 193–200.
6. *Hoffmann J., Rabezanahary H., Randriamarotia M.* et al. Viral and atypical bacterial etiology of acute respiratory infections in children under 5 years old living in a rural tropical area of Madagascar // *PLoS ONE.* 2012; 7 (8): e43666. doi: 10.1371/journal.pone.0043666.
7. *Jevsnik M., Ursic T., Zigon N.* et al. Coronavirus infections in hospitalized pediatric patients with acute respiratory tract disease // *BMC Infectious Diseases.* 2012; 12: 365. doi: 10.1186/1471–2334–12–365.
8. *Harada Y., Kinoshita F., Yoshida L. M.* et al. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? // *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32 (5): 441–445. doi: 10.1097/INF.0b013e31828ba08c.
9. *Barik S.* New treatments for influenza // *BMC Med.* 2012; 10: 104. doi: 10.1186/1741–7015–10–104.
10. *Dixit R., Khandaker G., Ilgoutz S.* Emergence of oseltamivir resistance // *Infectious Disorders — Drug Targets.* 2013; 13 (1): 35–45.
11. *Van de Sandt C. E., Kreijtz J. H. C. M., Rimmelzwaan G. F.* Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses // *Viruses.* 2012; 4 (9): 1438–1476. doi: 10.3390/v4091438.
12. *Fensterl V., Sen G. C.* Interferons and viral infections // *Biofactors.* 2009; 35 (1): 14–20. doi: 10.1002/biof.6.
13. *Караулов А. В., Калюжин О. В.* Цитокины: биологическое действие и клиническое применение. В кн.: *Успехи клинической иммунологии и аллергологии* / Под ред. А. В. Караулова. Т. 1. М.: РАЕН, 2000: 193–205.
14. *Levy D. E., Marie I. J., Durbin J. E.* Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection // *Curr Opin Virol.* 2011; 1 (6): 476–486. doi: 10.1016/j.coviro.2011.11.001.
15. *Swedan S, Andrews J, Majumdar T.* et al. Multiple functional domains and complexes of the two nonstructural proteins of human respiratory syncytial virus contribute to interferon suppression and cellular location // *J Virol.* 2011; 85 (19): 10090–10100. doi: 10.1128/JVI.00413–11.
16. *Lifland A. W., Jung J., Alonas E.* et al. Human respiratory syncytial virus nucleoprotein and inclusion bodies antagonize the innate immune response mediated by MDA5 and MAVS // *J Virol.* 2012; 86 (15): 8245–8258. doi: 10.1128/JVI.00215–12.
17. *Bosch A. A. T. M., Biesbroek G., Trzcinski K.* et al. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract // *PLoS Pathog.* 2013; 9 (1): e1003057. doi: 10.1371/journal.ppat.1003057.
18. *Gavala M., Bertics P. J., Gern J. E.* Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma // *Immunol Rev.* 2011; 242 (1): 69–90. doi: 10.1111/j.1600–065X.2011.01031.x.
19. *Miller E. K., Hernandez J. Z., Wimmenauer V.* et al. A mechanistic role for type III IFN- λ 1 in asthma exacerbations mediated by human rhinoviruses // *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185 (5): 508–516.
20. *Караулов А. В., Калюжин О. В.* Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР; 2007.
21. *Ершов Ф. И., Киселев О. И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
22. *Krueger R. F., Mayer G. D.* Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent // *Science.* 1970; 169: 1213–1214.
23. *Лыткина И. Н., Гренкова Т. А.* Профилактическая эффективность препарата Лавомакс при гриппе и ОРВИ // *Врач.* 2010; № 4: 64–67.
24. *Максимов М. Л.* Рациональный выбор индуктора интерферонов для лечения и профилактики острых вирусных инфекций // *Справочник поликлинического врача.* 2012; № 7: 9–12.
25. *Абидов М. Т., Баштаненко А. Ф., Нелюбов М. В.* и др. Регуляция иммунных реакций в лечении хронических и острых воспалительных заболеваний // *Якутский медицинский журнал.* 2004. № 3 (7). С. 58–60.
26. *Абидов М. Т., Калюжин О. В., Нелюбов М. В.* Иммунотерапия острых и хронических воспалительных заболеваний // *Tera Medica Nova.* 2001. № 2. С. 3–7.
27. *Караулов А. В., Калюжин О. В., Ликов В. Ф.* Подходы к иммунотерапии воспалительных заболеваний // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2002; № 1: 62–64.
28. *Stringfellow D. A.* Production of the interferon protein: hyporesponsiveness // *Tex Rep Biol Med.* 1977; 35: 126–131.
29. *Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics.* Washington: National Academies Press; 2006.
30. *Караулов А. В., Сокуренок С. И., Калюжин О. В., Евсегнеева И. В.* Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2000; 1: 7–13.

Лавомакс

Истребитель
простуды
и гриппа



реклама



Действующее вещество: тилорон 0,125 г



- † Обладает прямым противовирусным действием
- † Обладает иммуномодулирующим действием
- † Первый низкомолекулярный индуктор интерферона в мире
- † Эффективен против широкого спектра вирусов гриппа и ОРВИ
- † Удобная схема терапии:
1 таблетка 1 раз в сутки, 6 таблеток на курс
- † Удобная схема профилактики:
1 таблетка 1 раз в неделю, 6 таблеток на курс
- † Без ограничений по времени начала терапии

STADA
CIS