

# Тилорон как средство выбора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций

О. В. Калюжин, доктор медицинских наук, профессор

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

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, грипп, врожденный иммунитет, индукторы интерферонов, тилорон, лавомакс, виростатическое действие.

**Т**яжело переоценить медико-социальную значимость острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которые не только лидируют в структуре заболеваемости населения, но и провоцируют возникновение вторичных бактериальных инфекций (пневмонии, отита и др.) и обострения хронических легочных заболеваний (астмы, хронической обструктивной болезни легких и др.) [1–4]. Вместе с тем только для вирусов гриппа из более чем двухсот возбудителей ОРВИ разработаны и широко используются профилактические вакцины. По данным последних системных обзоров и метаанализов, эффективность специфической иммунопрофилактики гриппа существенно варьирует от сезона к сезону вплоть до полного отсутствия, что связано с высокой антигенной изменчивостью вирусов [5, 6]. Единственной группой противовирусных химиопрепаратов, применение которых с учетом чувствительности к ним циркулирующих в последние годы возбудителей гриппа признано рациональным ведущими экспертами мира, являются ингибиторы нейраминидазы. Однако степень их действенности остается предметом дискуссии, особенно в отношении развития осложнений этого заболевания [7–9]. Кроме того, широкое использование осельтамивира и занамивира неизбежно ведет к селекции и экспансии резистентных штаммов вирусов гриппа, в том числе номенклатурно идентифицируемых как

Контактная информация: kalyuzhin@list.ru

Таблица 1

**Некоторые продукты ИФН-стимулированных генов, обладающие противовирусной активностью [16]**

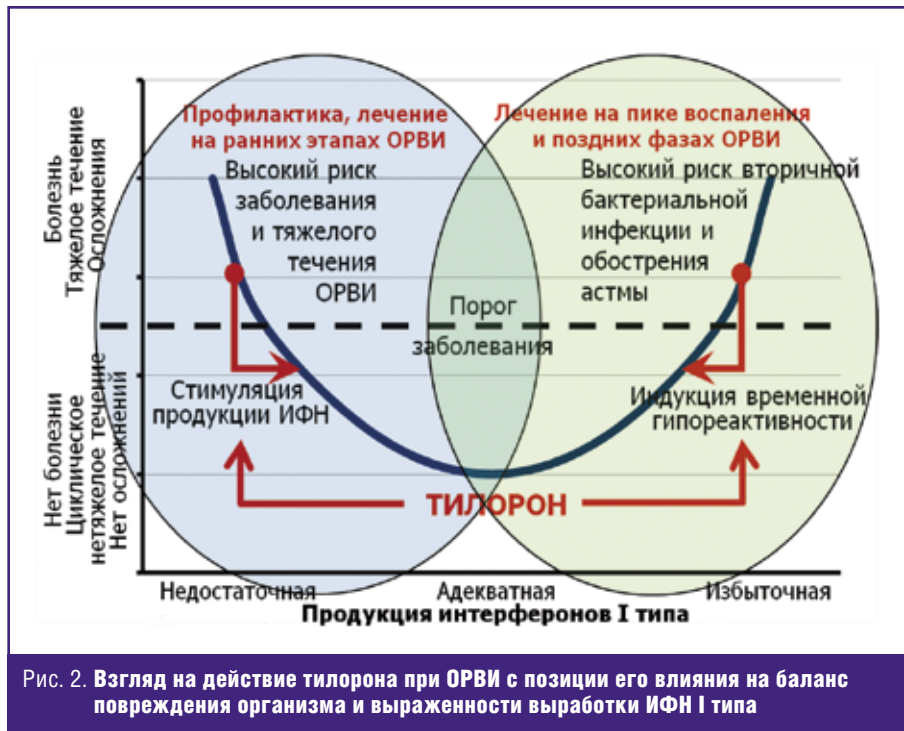
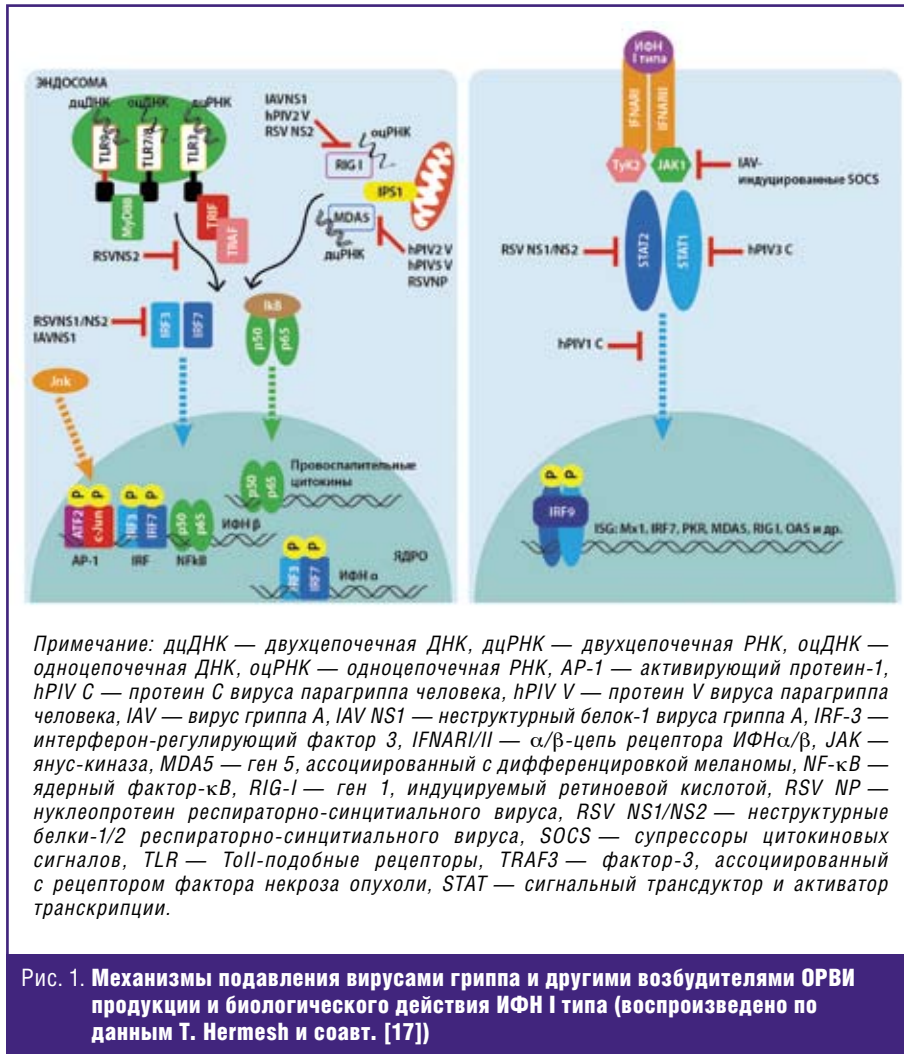
Белки	Функция
ИФН-индуцированные трансмембранные белки	Ограничивают проникновение вирусов
MxA (протеин-А устойчивости к миксовирусам)	Угнетает ранние фазы репликации вирусов, связываясь с их рибонуклеопротеинами
OAS (2'-5'-олигодендилат-синтетаза)	Останавливает вирусную репликацию, активируя ген рибонуклеазы L, что ведет к деградации вирусной и клеточной РНК и апоптозу вирус-инфицированной клетки
PKR (протеинкиназа R)	Подавляет вирусную репликацию, фосфорилируя факторы трансляции мРНК
ISG15 (ИФН-стимулированный ген 15)	Угнетает почкование вирусов
Виперин	Угнетает почкование вирусов
Тезерин	Блокирует высвобождение почкующихся вирионов, что ведет к их обратному захвату и деградации

**Жизненный цикл вируса**

А (H1N1)pdm2009, которые уже выявляются среди пациентов [10]. В отношении множества других ОРВИ, в частности респираторно-синцитиальной, рино-, корона- и метапневмовирусных инфекций, а также парагриппа, даже в наиболее развитых странах мира эффективных вакцин и противовирусных химиопрепаратов, внедренных в клиническую практику, пока нет. Основные неотвеченные вызовы, стоящие перед практическими врачами и разработчиками средств специфической профилактики и лечения вирусных инфекций дыхательных путей, были предметом недавнего детального рассмотрения [11]. Недостижимость эффективного контроля сезонной заболеваемости ОРВИ с помощью вакци-

нации и этиотропной химиотерапии говорит о необходимости применения препаратов, воздействующих на наиболее универсальные врожденные механизмы противовирусной защиты, на этапах сезонной/экстренной профилактики и лечения этих заболеваний [12].

Центральным звеном противовирусного иммунного ответа на инвазию возбудителей ОРВИ являются интерфероны (ИФН). Если ИФН II типа (ИФН- $\gamma$ ) главным образом активирует адаптивные клеточные реакции в отношении вирус-инфицированных клеток, то ИФН I (ИФН- $\alpha/\beta$  и др.) и III типов (ИФН- $\lambda$ ) обеспечивают врожденный противовирусный ответ, индуцируя экспрессию более чем 300 так называемых



ИФН-стимулированных генов (interferon stimulated genes, ISG), многие из продук-

тов которых обладают прямой или опосредованной противовирусной активностью [13–15].

Важно то, что эти продукты блокируют все ключевые этапы жизненного цикла респираторных вирусов, начиная от их проникновения в клетку и заканчивая почкованием/высвобождением дочерних вирионов (табл. 1). Кроме того, ИФН I типа потенцируют адаптивные клеточные противовирусные реакции [13].

В ходе эволюционной гонки вооружений с совершенствующимися механизмами противоинфекционного ответа многие возбудители ОРВИ приобрели способность подавлять врожденные защитные механизмы, в том числе выработку и биологическую функцию ИФН I типа. Ключевые молекулярные механизмы иммуносупрессивного действия вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцициального вируса и некоторых других патогенов дыхательных путей раскрыты (рис. 1).

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

Однако роль ИФН I и III типов при ОРВИ неоднозначна, и функция этих цитокинов не ограничивается противовирусной защитой [11]. Доказано, что избыточная продукция ИФН I и III типов является одним из основных факторов развития вторичных бактериальных инфекций, в том числе пневмококковой пневмонии [3], и вирус-индуцированных обострений астмы [18]. По этой причине задачи иммунокорригирующей терапии на разных этапах вирусной инфекции дыхательных путей существенно различаются.

При внедрении вируса в организм и в первые часы клинических проявлений ОРВИ рациональной стратегией представляется восполнение недостаточной/подавленной продукции ИФН I типа за счет экзогенного введения этих цитокинов или стимуляции их выработки. Напротив, на пике воспалительных проявлений и на поздних этапах вирусной инфекции, когда, несмотря на иммуносупрессивные свойства патогенов, высокий уровень продукции ИФН и некоторых других провоспалительных цитокинов становится фактором повреждения и развития осложнений, целью иммуномодуляции является подавление выработки этих эндогенных флоготенных медиаторов.

Целесообразность временной супрессии избыточной продукции

## Профилактическая эффективность Лавомакса в группе повышенного риска ОРВИ в период сезонного эпидемического подъема заболеваемости

Показатель	Опытная группа (n = 100)	Контрольная группа (n = 100)
Количество случаев заболеваний ОРВИ	3*	12
Продолжительность заболевания в сутках	2,00 ± 1,00*	10,1 ± 5,2

Примечание. \*  $p < 0,05$  в сравнении с контролем; n – число пациентов.

эндогенных медиаторов повреждения макроорганизма в острую фазу заболеваний неоднократно подчеркивалась нами [19–22] и сейчас уже не вызывает дискуссии.

Возможность использования тилорона (2,7-бис-[2-(диэтиламино)этоксифлуорен-9-она] дигидрохлорида — первого в мире и, пожалуй, наиболее изученного перорального синтетического индуктора ИФН [23] — как универсального иммунокорректора, который в зависимости от режима введения, исходного состояния макроорганизма, стадии инфекционного процесса оказывает разнонаправленные эффекты на продукцию ИФН и других провоспалительных цитокинов, обсуждалась ранее [11]. Эти свойства позволяют тилорону смещать баланс повреждения и интенсивности иммунного ответа в благоприятную для организма зону, в которой вероятность развития тяжелых форм ОРВИ и их осложнений минимизируется или, по крайней мере, существенно снижается (рис. 2).

В этой связи описанная еще в 1970-е гг. способность тилорона при ежедневных повторных введениях вызывать обратимое состояние гипореактивности, при котором дальнейшая стимуляция продукции цитокинов не происходит, является отнюдь не отрицательным качеством, как считали некоторые специалисты 30–40 лет назад [24], а, наоборот, весьма полезным свойством при использовании этого препарата на пике воспалительных проявлений ОРВИ.

Очевидно, именно с временным снижением избыточной выработки ИФН и других провоспалительных веществ в значительной степени связана эффективность тилорона у взрослых и детей как средства лечения гриппа и других ОРВИ, подтвержденная в целой серии клинических исследований. Важно то, что этот иммуномодулятор при терапевтическом использовании не только уменьшал продолжительность и выражен-



Рис. 3. Количество заболевших ОРВИ в группах с разными вариантами профилактических мероприятий

ность основных симптомов вирусных инфекций дыхательных путей, но и снижал частоту и тяжесть осложнений этих заболеваний [25].

Не менее выражена способность тилорона предотвращать возникновение ОРВИ при профилактическом приеме. В этом случае действие препарата обусловлено его классификационным свойством индуцировать выработку ИФН I и II типов и ряда других цитокинов, обеспечивающих врожденную противовирусную защиту и стимулирующих клеточные адаптивные иммунные реакции в отношении вирус-инфицированных клеток.

**Описана высокая профилактическая эффективность Лавомакса, включающего в качестве активного ингредиента тилорона дигидрохлорид, у работников крупного лечебно-профилактического учреждения (Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена), входящих в группу повышенного риска ОРВИ, в период высокой сезонной заболеваемости.** Применение

Лавомакса по 125 мг *per os* 1 раз в неделю на протяжении 6 недель приводило к четырехкратному снижению заболеваемости и пятикратному сокращению средней продолжительности ОРВИ в течение периода приема препарата и двух недель дополнительного наблюдения в сравнении с такой же по численности и сопоставимой по другим признакам контрольной группой (табл. 2). Среди заболевших обеих групп преобладающими возбудителями были вирусы парагриппа и аденовирусы, а в этот период по городу Москве, кроме указанных патогенов, частой находкой при ОРВИ был респираторно-синцитиальный вирус (данные Роспотребнадзора), который выявлен и у одного участника испытания. Эти данные говорят о широком спектре профилактического действия тилорона в отношении респираторных вирусов. В ходе исследования зарегистрировано два случая нежелательных явлений. В одном случае на каждый прием препарата у испытуемого отмечался жидкий стул 2–3 раза в тече-

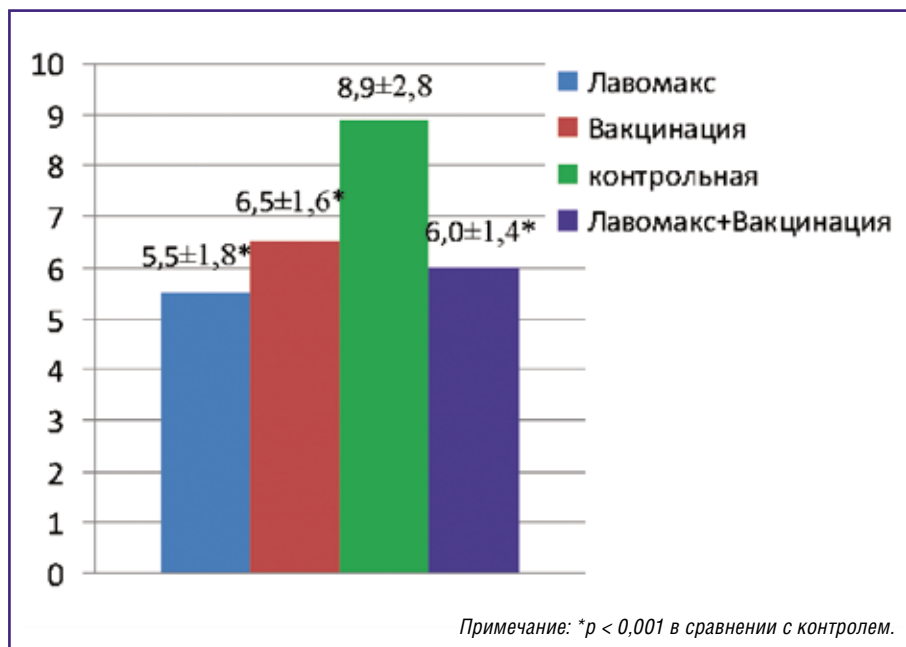


Рис. 4. Средняя продолжительность случая ОРВИ в группах с разными вариантами профилактических мероприятий (сутки)

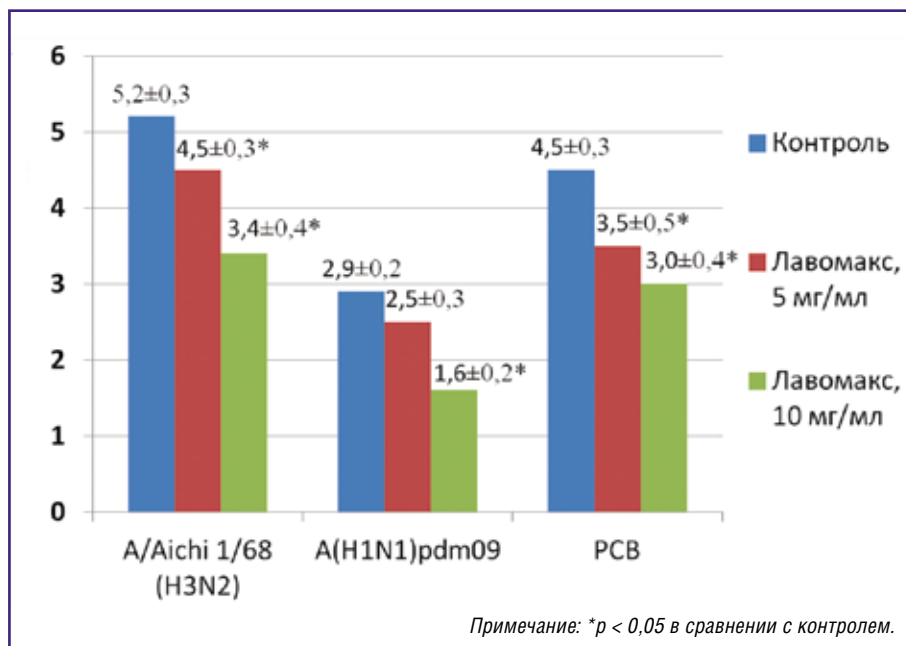


Рис. 5. Влияние Лавомакса на репродукцию вирусов гриппа и респираторно-синцитиального вируса in vitro при внесении в культуру клеток через 2 часа после заражения ( $Ig\ TCID_{50}$ )

ние первых суток. Эти проявления не требовали отмены индуктора ИФН. В другом случае у участника исследования выявлены зудящие кожные высыпания, которые усилились после второго приема Лавомакса и стали причиной прекращения приема препарата [26].

С декабря 2006 г. по май 2007 г. на базе Областной клинической больницы города Тулы и Городской поликлиники города Новомосковска

изучен профилактический эффект Лавомакса в сравнении с действием субъединичных противогриппозных вакцин (Гриппол, Инфлювак). 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 (рис. 3) и сокращению

более чем на одну треть средней продолжительности случая респираторной инфекции (рис. 4) 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 верифицированным возбудителем была сопоставима с таковой, зарегистрированной в группе добровольцев ( $n = 340$ ), которые за 2 недели — 9 месяцев до включения в исследование были подвержены противогриппозной иммунизации. Использование Лавомакса в ограниченной группе участников исследования ( $n = 40$ ), прошедших вакцинацию Грипполом или Инфлюваком, не выявило синергизма этих средств специфической и неспецифической иммунопрофилактики в снижении заболеваемости и средней длительности ОРВИ, что отчасти можно объяснить небольшой численностью этой группы.

В ходе данного опыта применения Лавомакса не зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

В этой работе верификацию респираторных патогенов не проводили. Однако с учетом того, что среди участников выявлена высокая эффективность противогриппозных вакцин, можно предположить, что заболеваемость ОРВИ у лиц, включенных в исследование, в период наблюдения была в значительной степени связана с вирусами гриппа. Это можно рассматривать как аргумент в поддержку тезиса о способности Лавомакса предотвращать грипп.

Проведенное в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского изучение влияния Лавомакса на репродукцию возбудителей гриппа типа А (A/Aichi 1/68 (H3N2) и A(H1N1)pdm09) и респираторно-синцитиального вируса в культурах чувствительных к этим патогенам клеток (соответственно клеток почки собаки MDCK и эпителиоидных клеток человека HEp-2) выявило прямое противовирусное действие препарата. Детальное описание методики этого исследования и его результатов станет предметом отдельной публикации; в рамках настоящего сообщения приведены только данные, касающиеся подавления репродукции вирусов при внесении Лавомакса в культуру клеток в «лечебном» режиме (через 2 часа



# 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

после заражения). Степень угнетения репликации двух штаммов возбудителей гриппа, относящихся к двум наиболее актуальным серотипам, и респираторно-синцитиального вируса, оцениваемая по снижению их инфекционного титра, была умеренной и колебалась в пределах 1,5–1,8 Δlg TCID<sub>50</sub> (рис. 5). При этом концентрации, в которой тилорон проявлял виростатическое действие (5 и 10 мкг/мл), не только не оказывают цитопатического действия на зараженные клетки, но и являются вполне достижимыми в плазме крови и тканях человека при пероральном приеме препарата в терапевтической дозировке. Эти данные коррелировали с результатами определения противовирусной активности Лавомакса в условиях тех же моделей *in vitro* с помощью иммуноферментного анализа: подавление репродукции A/Aichi 1/68 (H3N2), A(H1N1)pdm09 и респираторно-синцитиального вируса при «лечебном» использовании препарата (10 мкг/мл) составляло 48,2 ± 5,3, 28,6 ± 6,0 и 45,3 ± 5,7% соответственно.

Вклад выявленной умеренной виростатической активности тилорона в его терапевтическое действие при ОРВИ еще предстоит выяснить.

Вместе с тем представленные данные заслуживают пристального внимания, так как они не только укрепляют уверенность в целесообразности использования этого индуктора ИФН при ОРВИ, но и раскрывают возможности для увеличения его клинической эффективности путем совершенствования и персонализации режима применения с учетом вновь обнаруженного противовирусного действия. Еще одной отправной точкой для оптимизации тактических схем назначения и более широкого использования тилорона в клинической практике может стать новый взгляд на механизмы его фармакологических эффектов с позиций модуляции баланса повреждения организма и выраженности врожденного иммунного ответа.

Таким образом, тилорон сегодня может быть признан средством выбора для профилактики и лечения ОРВИ, в том числе гриппа, а рассмотренные в настоящем сообщении свойства препарата говорят о перспективах расширения сферы его клинического применения в условиях дефицита эффективных противовирусных химиопрепаратов и вакцин. ■

**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. *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.
4. *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.
5. *Manzoli L., Ioannidis J. P. A., Flacco M. E.* et al. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses // *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8 (7): 851–862. doi:10.4161/hv.19917.
6. *Osterholm M. T., Kelley N. S., Sommer A., Belongia E. A.* Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (1): 36–44. doi: 10.1016/S1473-3099 (11.70295-X).
7. *Hsu J., Santesso N., Mustafa R.* et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Ann Intern Med.* 2012; 156: 512–524.
8. *Jefferson T., Jones M. A., Doshi P.* et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 1: CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub3.
9. *Michiels B., Van Puyenbroeck K., Verhoeven V.* et al. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews // *PLoS ONE.* 2013, 8 (4): e60348. doi: 10.1371/journal.pone.0060348.
10. *Dixit R., Khandaker G., Ilgoutz S.* Emergence of oseltamivir resistance // *Infectious Disorders — Drug Targets.* 2013; 13 (1): 35–45.
11. *Калюжин О. В.* Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии // *Лечащий Врач.* 2013. 9: 1–6.
12. *Караулов А. В., Калюжин О. В.* Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР; 2007.
13. *Fensterl V., Sen G. C.* Interferons and viral infections // *Biofactors.* 2009; 35 (1): 14–20. doi: 10.1002/biof.6.
14. *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.
15. *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.
16. *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.
17. *Hermesh T., Moltedo B., Lopez C. B., Moran T. M.* Buying time—the immune system determinants of the incubation period to respiratory viruses // *Viruses.* 2010; 2 (11): 2541–2558. doi: 10.3390/v2112541.
18. *Miller E. K., Hernandez J. Z., Wimmenauer V.* et al. A mechanistic role for type III IFN-λ1 in asthma exacerbations mediated by human rhinoviruses // *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185 (5): 508–516.
19. *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): 58–60.
20. *Абидов М. Т., Калюжин О. В., Нелюбов М. В.* Иммунотерапия острых и хронических воспалительных заболеваний // *Tera Medica Nova.* 2001; № 2: 3–7.
21. *Караулов А. В., Калюжин О. В., Ликов В. Ф.* Подходы к иммунотерапии воспалительных заболеваний // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2002; № 1: 62–64.
22. *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.
23. *Krueger R. F., Mayer G. D.* Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent // *Science.* 1970; 169: 1213–1214.
24. *Stringfellow D. A.* Production of the interferon protein: hyporesponsiveness // *Tex Rep Biol Med.* 1977; 35: 126–131.
25. *Максимов М. Л.* Рациональный выбор индуктора интерферонов для лечения и профилактики острых вирусных инфекций // *Справочник поликлинического врача.* 2012; № 7: 9–12.
26. *Лыткина И. Н., Гренкова Т. А.* Профилактическая эффективность препарата Лавомакс при гриппе и ОРВИ // *Врач.* 2010; № 4: 64–67.