

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА АМИКСИНА® В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.Е. Шульженко^{1,2}, И.Н. Зуйкова¹, А.В. Караулов³, Р.В. Щубелко⁴

¹ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

²факультет последипломного образования ГБОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;
Россия, 127473, Москва, ул. Дегагетская, 20, стр. 1;

³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2;

⁴ПАО «Клиника К+31»; Россия, 119415, Москва, ул. Лобачевского, 42, стр. 4

Контакты: Андрей Евгеньевич Шульженко ae.shulzhenko@nrcii.ru

Введение. В формировании рецидивирующих и/или затяжных хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей помимо известных, изученных ранее факторов, немаловажную роль играют нарушение в иммунной системе человека на уровне местного (мукозального) и системного иммунитета и активация вирусов герпес-группы (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 6-го типа). В терапии герпесвирусных инфекций для активации противовирусного иммунитета в отечественной медицине используют препараты индукторов интерферонов.

Цель исследования — оценить эффективность применения препарата Амиксин® у пациентов с хроническими рецидивирующими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей.

Материалы и методы. На базе отделения аллергологии и иммунотерапии Института иммунологии ФМБА проведено исследование низкомолекулярного индуктора интерферона Амиксина® (ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия) в комплексной терапии хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. В исследование были включены 40 пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 18 до 65 лет с наличием в анамнезе рецидивирующих хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Клинические методы исследования включали сбор анамнеза, данные о ранее проведенном лечении, наличии сопутствующих заболеваний. Лабораторные методы обследования включали бактериологический посев на флору в материале из ротоглотки и детекцию ДНК вирусов герпес-группы в слюне. Пациентам основной группы после проведения клинического и лабораторного обследования назначалась терапия препаратом Амиксин®. Пациенты обеих групп получали симптоматическую терапию. Общая продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила 3 мес.

Результаты. Прием препарата Амиксин® у пациентов с обострением хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей способствовал более быстрому купированию общих и местных симптомов. Также установлено, что Амиксин® способствует снижению показателей среднего значения вирусной нагрузки в отношении вируса Эпштейна–Барр. В течение последующих 3 мес наблюдения у 25 % пациентов основной группы отмечены обострения исследуемой патологии верхних дыхательных путей, в контрольной группе доля пациентов с повторными обострениями была больше — 60 %, что свидетельствует о профилактическом действии терапии Амиксином®.

Выводы. Применение низкомолекулярного индуктора интерферона Амиксина® (ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия) в комплексной терапии показало хорошую эффективность в отношении снижения концентрации хронических вирусных инфекций в ротоглотке и профилактики хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: индуктор интерферона, иммунный ответ, хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей

DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-2-66-75

EFFECTIVENESS OF THE LOW-MOLECULAR INDUCTOR OF INTERFERON OF AMIKSIN® IN TREATMENT AND PREVENTIVE MAINTENANCE OF THE CHRONIC RECURRENT INFLAMMATORY DISEASES OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT

A.E. Shulzhenko^{1,2}, I.N. Zuikova¹, A.V. Karaulov³, R.V. Shchubelko⁴

¹National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia;

24 Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Moscow State University of Medicine and Dentistry;

p. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia;

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; 2 Bolshaya Pokrovskaya St., Moscow, 119991, Russia;

⁴Public company «K+31»; build. 4, 42 Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia

Introduction. In the formation of recurrent and/or prolonged chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract in addition to the known, previously studied, factors that play an important role in the violation of the human immune system at the level of local (mucosal) and systemic immunity and activation of herpes virus group (Epstein Virus Barr virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus type 6). In the treatment of herpesvirus infections, activation of antiviral immunity in domestic medicine used drugs interferon inducer. **Objective.** To evaluate the efficacy of interferon inducer Amiksin® in patients with chronic recurrent inflammatory diseases of the upper respiratory tract.

Materials and methods. Based on separation of “Allergy and Immunotherapy” SSC “Institute of Immunology” FMBA studied low-molecular interferon inducer Amixin® (JSC “Pharmstandard-Tomskhimpharm”, Russia) in the treatment of chronic recurrent inflammatory diseases of the upper respiratory tract. The study included 40 patients between men and women, aged 18 to 65 years old with a history of recurrent chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract. Clinical research methods included a medical history, previous efficiency of the treatment, the presence of comorbidities. Laboratory methods include bacteriological crop on flora in the material from the oropharynx and the detection of DNA viruses of herpes group in saliva. Patients of the main group, after clinical and laboratory examination, prescribed therapy with Amixin®. Patients in both groups received symptomatic therapy. The total duration of observation of each patient was 3 months.

Results. Amiksin® receiving the drug in patients with acute exacerbation of chronic recurrent upper respiratory tract inflammatory diseases contributed to a more rapid relief of general and local symptoms. Also it found that reduces performance Amiksin® average viral load against Epstein-Barr virus. Over the next 3 months follow-up, 25 % of patients the main group marked exacerbation study pathology of the upper respiratory tract, in the control group of patients with recurrent exacerbations were more – 60 %, indicating that preventive action Amiksin® therapy.

Conclusions: The use of low-molecular interferon inducer Amiksin® (JSC “Pharmstandard-Tomskhimpharm”, Russia) in the combined therapy showed good efficacy in reducing the concentration of chronic viral infections in the oropharynx and prevention of chronic relapsing inflammatory diseases of the upper respiratory tract.

Key words: inducer of interferon, immune response, chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract

Введение

Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) относятся к наиболее распространенной патологии органов дыхания. Несмотря на достижения современной медицины, хронические воспалительные заболевания (ХВЗ ВДП) занимают лидирующее положение в структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности. Одной из причин увеличения частоты и длительности случаев воспалительных заболеваний ВДП служит частая трансформация острой патологии дыхательной системы в затяжные и хронические формы, что может быть обусловлено несостоятельностью иммунной защиты и, в частности, факторов местного иммунитета слизистой оболочки ВДП, а также персистирующей бактериальной и/или вирусной инфекцией. Наличие полиморфных неспецифических жалоб и отсутствие четкого алгоритма лабораторного исследования у таких пациентов не позволяют своевременно опреде-

литься с этиологией заболевания и функциональными нарушениями в иммунной системе слизистой оболочки. Лечебные мероприятия, проводимые без учета указанных факторов, как правило, приводят к неудовлетворительным отдаленным результатам и возникновению рецидивов заболевания [1, 2].

Различные инфекционные патогены являются причинами, инициирующими воспаление слизистой оболочки, запуская последовательно различные механизмы патогенеза заболеваний ВДП. Бактериальные инфекционные агенты много лет занимали основное место среди всех возможных этиологических факторов развития воспалительных заболеваний ВДП. Однако в последние годы во многом благодаря расширению возможностей лабораторных методов исследования, а именно внедрению в общую клиническую практику метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) при анализе разнообразных биологических сред организма, определилась немаловаж-

ная роль вирусных патогенов в поддержании рецидивирующих ХВЗ ВДП. Среди всех типов вирусных патогенов особое место принадлежит вирусам герпеса человека — вирусу Эпштейна—Барр (ВЭБ), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), так как они широко распространены в популяции.

Герпес-вирусы не относятся к респираторным вирусам, однако особенности первичного инфицирования и последующей персистенции определяют их локализацию в лимфоидных структурах ВДП. Такое размещение и периодическая локальная их реактивация, в свою очередь, могут способствовать развитию и поддержанию воспалительного процесса в области носо- и ротоглотки. Так, в большом исследовании по обоснованию и проведению тонзиллэктомии при ХВЗ ВДП впервые было определено понятие часторецидивирующих ХВЗ ВДП (5 и больше раз в год), а также подтверждена ассоциация ВЭБ и ЦМВ в развитии тяжелых, часторецидивирующих ХВЗ ВДП [3]. Также немаловажную роль в поддержании этой патологии играет ВГЧ-6. Как уже упоминалось, все 3 типа вирусов герпес-группы (ВЭБ, ВГЧ-6 и ЦМВ) объединяет способность к пожизненной персистенции в организме после первичного инфицирования. Поскольку инфицирование происходит воздушно-капельным путем, входящими воротами инфекции является орофарингеальная слизистая оболочка. Пожизненная персистенция герпес-вирусов в организме хозяина невозможна без модуляции защитных реакций организма, направленных на ускользание от иммунного надзора [4, 5].

Мукозальная иммунная система — 1-я линия защиты организма против чужеродных антигенов, включая микробные и пищевые. Мукозальный иммунитет представлен системой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (Mucosa associated lymphoid tissue, MALT), является частью общей системы защиты организма и локализован, соответственно, в слизистых оболочках всего организма, включая желудочно-кишечный, орофарингеальный, респираторный и урогенитальный тракты. Несмотря на различную локализацию, мукозальная иммунная система различных органов имеет общую анатомическую организацию и схожие функции.

Орофарингеальная слизистая оболочка в силу своей анатомической расположенности объединяет морфологические и функциональные особенности слизистых оболочек желудочно-кишечного и респираторного тракта, а также имеет свои отличительные черты. Структурно орофарингеальная слизистая оболочка представлена многослойным плоским эпителием, в основе которого лежит lamina propria (ЛП), состоящая из рыхлой соединительной ткани с кровеносными и лимфатическими сосудами. Таким об-

разом, орофарингеальная слизистая оболочка формирует механический барьер, более толстый и плотный, чем в гастроинтестинальном тракте. Иммунная система слизистой оболочки орофарингеальной области состоит из слюны, слизистой оболочки ротовой полости, слюнных желез и кольца Вальдейера — Пирогова (в основном это небные миндалины и аденоиды).

Некоторые исследователи предполагают, что орофарингеальный мукозальный иммунитет, по аналогии с гастроинтестинальным, состоит из индуктивной и эффекторной зон. Индуктивная зона включает миндалины и слюнные железы, лимфоидные фолликулы и лимфатические узлы. Эффекторная зона включает эпителий, ЛП и слюнные железы. Индуктивная зона содержит активированные в результате антигенной стимуляции лимфоциты, эффекторная зона — место, куда мигрируют активированные лимфоциты, обеспечивая иммунный ответ [6, 7].

Иммунные клетки, такие как интраэпителиальные лимфоциты (ИЭЛ) и лимфоциты ЛП, обеспечивают элиминацию разнообразных антигенов. Слизистая оболочка — это обогащенная цитокинами среда, где эпителиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки и Т-лимфоциты продуцируют различные типы цитокинов, такие как TGF-альфа (Transforming growth factor alpha), интерлейкины (ИЛ) — ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-12. После активации Т-клеточного рецептора (TCR) наивные Т-лимфоциты в зависимости от количества цитокинов дифференцируются в различные субпопуляции Т-хелперов. Т-хелперы в дальнейшем либо поддерживают воспаление, либо регулируют иммунный ответ. ИЭЛ обеспечивают первую линию защиты мукозального иммунитета. Изучено 2 их основных класса: ИЭЛ $\alpha\beta$ (формируются в лимфоидной ткани) и ИЭЛ $\gamma\delta$ (происходят из тимоцитов). ИЭЛ $\gamma\delta$ мигрируют в периферические ткани, например кожные покровы, желудочно-кишечный тракт, легкие, генитальный тракт, до рождения и в neonatalном периоде. Они обеспечивают иммунную защиту сразу после рождения. В отличие от $\alpha\beta$ -Т-клеток $\gamma\delta$ -Т-клетки проявляют свои иммунные функции по типу врожденного иммунитета и отвечают за презентацию антигенов главного комплекса гистосовместимости (Main Hystocompatibility Complex, МНС), но не ограничены этими молекулами. TCR активируются после того, как $\gamma\delta$ -Т-клетки запускают МНС-подобные молекулы (CD1d), МНС-связанные молекулы (например, MR1 и CD1) и МНС-несвязанные молекулы (такие как патогенассоциированные и рискассоциированные молекулярные образы). $\gamma\delta$ -Т-клетки также экспрессируют Toll-like-рецепторы (TLR) и рецепторы естественных киллеров (NK-рецепторы), включая TLR2, TLR3, TLR4 и NKG2D. Следовательно, эти рецепторы повышают потенци-

альную чувствительность клеток к стрессу и антигенному воздействию. Также дендритные эпидермальные $\gamma\delta$ -Т-клетки способствуют заживлению. Еще 1 ключевой класс ИЭЛ – клетки CD8 $\alpha\alpha$, которые происходят из двойных негативных тимоцитов. Несмотря на то, что эти клетки считаются активированным фенотипом Т-лимфоцитов, они подавляют активацию TCR. Также они ассоциированы с кишечной антигенной толерантностью, иммунной регуляцией и антимикробными свойствами, влияют на продукцию антигенов, ассоциированных с цитотоксическими CD8+-Т-лимфоцитами (ЦТЛ), запрограммированную клеточную смерть и на некоторые ингибиторные NK-клеточные рецепторы.

Также в криптах небных миндалин находятся группы М-подобных клеток (по аналогии с М-клетками желудочно-кишечного тракта), которые способны поглощать антиген из просвета ротовой полости [8, 9]. Кроме того, все слизистые оболочки покрыты слизью, а в случае слизистой оболочки ротовой полости – это слюна, которая содержит иммуноглобулины, антимикробные пептиды и ферменты, продуцируемые слюнными железами (табл. 1).

Таблица 1. Антимикробные свойства слюны (*Oral Mucosal Immunology: An Overview. D.M. Walker*)

Антимикробный агент	Активность
Секреторный IgA, s-IgG, s-IgM	Агглютинация бактерий, нейтрализация вирусов
Лактоферрин	Бактериостатические свойства
Лизоцим	Эффективен против <i>S. mutans</i>
Агглютинины	Гликопротеины, муцины, фибронектин, бета-2-микроглобулин, гистатины, белки, богатые пролином
Миелопероксидазная система	Бактерицидное действие, представленное тиоцианат-галидом H_2O_2
Пероксидазная система слюны	Энзим-тиоцианат H_2O_2
Комплемент	C3
Лейкоциты	Более 98 % нейтрофилов

Противовирусный иммунитет начинает формироваться со стадии представления антигенпрезентирующими клетками (АПК) вирусного антигена макрофагам, дендритным клеткам, клеткам Лангерганса, Т-хелперам. Первая линия системной иммунной защиты представлена врожденными факторами (клетки моноцитарно-макрофагального ряда, естественные киллеры). Клетки макрофагально-моноцитарного ряда обеспечивают фагоцитоз и представление вирусных

антигенов, а также способствуют внешней противовирусной резистентности. Значительной вируснейтрализующей активностью обладает система комплемента, который усиливает антителозависимый лизис инфицированных клеток, ускоряет мобилизацию и способствует направленному движению клеток к очагу воспаления.

Фаза позднего специфического воздействия начинается с переработки антигена и представления его АПК Т- и В-лимфоцитам с дальнейшей дифференциацией последних в плазматические антителообразующие клетки. Синтезирующиеся антитела (специфические антитела классов IgM, IgA и IgG) обеспечивают нейтрализацию внеклеточно расположенного вируса и обеспечивают иммунный лизис вирусинфицированных клеток.

Специфические CD4⁺-Т-лимфоциты распознают вирусный антиген с антигенами МНС (II класса), выделяют медиаторы, активирующие макрофаги, обладают клеточной цитотоксичностью, уничтожают инфицированные клетки в присутствии интерферона гамма (ИФН- γ), играют важную роль в поддержке В-клеток и функций CD8⁺-лимфоцитов. ЦТЛ обеспечивают HLA-зависимое прямое разрушение инфицированных клеток, продукцию цитокинов, которые способны непосредственно воздействовать на инфицированные клетки или активировать макрофаги в зоне инфекционного процесса.

Естественные киллеры относятся к важным факторам естественной врожденной резистентности, которым для реализации цитотоксической реакции не требуется распознавать специфические антигены. Регуляторами активности NK-клеток являются цитокины (ИЛ-2, ИЛ-15) и ИФН- α . Во время инфекции клетки-киллеры скапливаются в местах поражения и действуют в качестве факторов местного иммунитета.

Интерфероны играют существенную роль в противоинфекционной защите человека. Они представлены семейством белков с противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью, с равной силой действуют на любые вирусы (врожденный фактор защиты) и относятся к цитокинам (медиаторам иммунитета). Синтез ИФН клетками происходит под влиянием различных индукторов, запускающих своеобразную цепную реакцию в ответ на сигнал (вирусы или стресс). Затем ИФН секретируются в межклеточное пространство, где связываются с рецепторами соседних интактных клеток. Механизм противовирусного действия ИФН заключается в подавлении сборки вирусных белков. Действие проявляется на стадии внутриклеточной репликации вируса. С помощью ферментов и ингибиторов он вызывает специфическое торможение транскрипции вирусного генома и подавление трансляции вирус-

ной мРНК. В результате действия ИФН образуется барьер из неинфицированных клеток вокруг очага вирусной инфекции, что способствует ограничению ее распространения.

Взаимодействие между поверхностными белками вируса и рецепторами иммунокомпетентных клеток запускает первую волну продукции цитокинов. Цитокины — растворимые медиаторы активированных лимфоцитов и моноцитов/макрофагов, представляют собой белки небольшого размера, некоторые из которых состоят из 2 субъединиц, использующих специфические рецепторы на клетках мишенях для реализации своих функций. Функционально цитокины являются сильными регуляторными белками с паракринным и аутокринным действием в пикомолярных концентрациях. В первые часы вирусной инфекции цитокины, продуцируемые инфицированными клетками или клетками, находившимися в контакте с вирусными продуктами, очень важны в развитии естественного иммунного ответа на инфекцию [10].

Идея использования индукторов ИФН в терапии герпесвирусных инфекций озвучена и успешно реализована в отечественной медицине давно. Главным образом это касается вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов с разными клиническими формами (лабиальная, кожная, генитальная). В этом случае индукторы ИФН назначаются в комплексе с прямыми противовирусными препаратами (ациклическими нуклеозидами) для усиления противовирусного ответа иммунитета. Терапия ХВЗ ВДП, вызванных герпес-вирусами, достаточно новое направление в медицине, которое требует проведения как адекватной этиотропной терапии, так и соответствующей иммунокоррекции с учетом известных нарушений в иммунной системе. В настоящее время еще не разработали четких схем по длительности и дозированию лечения ациклическими нуклеозидами других типов герпес-вирусов, которые обеспечили бы подавление репликации ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, поэтому все чаще приходится использовать альтернативные препараты как для комбинированной, так и для монотерапии ХВЗ ВДП, ассоциированных с вирусами герпес-группы. Одним из таких препаратов является низкомолекулярный индуктор ИФН — Амиксин® (тилорон), эффективность которого доказана при различных вирусных инфекциях, включая вирусы герпес-группы.

Амиксин® (тилорон) — низкомолекулярный синтетический индуктор ИФН, стимулирующий образование в организме ИФН- α , ИФН- β , ИФН- γ , ИФН- λ . Основными структурами, продуцирующими ИФН в ответ на введение тилорона, являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. После приема препара-

та внутрь максимум продукции ИФН определяется через 4–24 ч в последовательности: кишечник, печень, кровь. По данным экспериментальных исследований, после однократного перорального введения Амиксина® в дозе, эквивалентной максимальной суточной дозе для человека, максимальная концентрация в легочной ткани ИФН- λ определяется через 24 ч, ИФН- α — через 48 ч. Индукция ИФН- λ в легочной ткани способствует повышению противовирусной защиты респираторного тракта при гриппозной и других респираторных вирусных инфекциях. В лейкоцитах человека тилорон индуцирует синтез ИФН, стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение Т-супрессоров и Т-хелперов. Эффективен при различных вирусных инфекциях (в том числе вызванных вирусами гриппа, другими возбудителями острых респираторных вирусных инфекций, вирусами гепатита, герпеса). Механизм его противовирусного действия связан с ингибированием трансляции вирусспецифических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов. После приема препарата внутрь тилорон быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, биодоступность составляет около 60 %. Связывание с белками плазмы крови — около 80 %. Тилорон не подвергается биотрансформации и не кумулируется в организме. Выводится практически в неизменном виде с калом (около 70 %) и мочой (около 9 %). $T_{1/2}$ составляет 48 ч.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность применения препарата Амиксин® у пациентов с рецидивирующими ХВЗ ВДП.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 пациентов: 32 (80,0 %) женщины и 8 (20,0 %) мужчин, в возрасте от 18 до 65 лет. Средний возраст женщин составил $35,3 \pm 6,5$ года, средний возраст мужчин $26,3 \pm 2,6$ года. Пациенты были разделены на 2 группы методом случайных чисел: 20 пациентов основной группы и 20 пациентов контрольной группы. Критериями включения в исследование являлись наличие в анамнезе ХВЗ ВДП (фарингит, тонзиллит, риносинусит, ларингит), рецидивирующий характер заболевания с обострениями более 4 раз в год, возраст от 18 до 65 лет, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие заболеваний печени или почек; любое другое заболевание, которое, по мнению исследователя, может повлиять на результаты исследования, беременность, лактация (для женщин детородного возраста), наличие другой иммуномодулирующей терапии в течение последних 3 мес.

Клинические методы исследования включали сбор анамнеза ХВЗ ВДП (фарингиты, тонзиллиты, ларингиты), данные о ранее проводимом лечении, наличии сопутствующих заболеваний. Оценку клинического состояния пациентов проводили по общепринятой методике, включающей объективные данные и регистрацию жалоб пациента на момент осмотра. Клинический осмотр включал оценку местных признаков воспаления (наличие и степень гиперемии слизистой оболочки задней стенки глотки, миндалин, наличие слизисто-гнойных налетов, фолликулов на задней стенке глотки и отека языка), оценку состояния лимфатических узлов (шейных, подчелюстных) и измерение температуры тела. Регистрация жалоб пациента (ощущение першения, боли, сухости в горле, общая слабость, утомляемость, головная боль) проводилась с использованием шкалы субъективной оценки по 3-балльной шкале (0 — отсутствие симптомов, 1 — слабая выраженность симптомов, 2 — умеренная выраженность симптомов, 3 — значительная выраженность симптомов). Болевые ощущения в глотке пациенты оценивали по 3-балльной шкале: 4 (20 %) пациента оценили их как сильно выраженные (3 балла), 14 (70 %) — как умеренно выраженные (2 балла), 2 (10 %) жаловались на першение и незначительную боль в глотке и оценивали болевые ощущения в 1 балл.

Лабораторные методы обследования включали исследование инфекционных агентов (бактериальных, грибковых, вирусных) в материале из ротоглотки. Забор биоматериала для микробиологического исследования проводили стерильным тупфером для забора мазков (Sarstedt, Германия) между дужками миндалин, по язычку и задней стенке глотки, не касаясь губ, щек и языка. В данном тесте оценивались условно-патогенные микроорганизмы: *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, реже грамотрицательные бактерии семейства энтеробактерий и грибы рода *Candida*. Диагностика вирусных инфекционных агентов (ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6) проводилась в слюне методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени (Real-time ПЦР). Аллергологическое обследование пациентов включало сбор аллергологического, фармакологического, пищевого анамнеза, проведение кожных скарификационных тестов. Пациенты с наличием интермиттирующего аллергического ринита, назального полипа также не включались в исследование.

Пациентам основной группы после проведения клинического и лабораторного обследования назначали терапию препаратом Амиксин® по схеме: по 125 мг в течение первых 2 дней, затем по 125 мг через 48 ч, курсовая доза — 10 таблеток (1,25 г); продолжительность лечения составила 18 дней, общая продолжительность наблюдения за каждым пациентом — 3 мес.

Клиническое и лабораторное обследование пациентов проводили до начала лечения и через 7 дней после завершения терапии. Пациенты обеих групп также получали симптоматическую терапию: обработка ротоглотки раствором антисептика (0,05 % раствор хлоргексидина) 3–4 раза в день, при необходимости (повышение температуры тела более 38,0 °С, выраженная головная боль) парацетамол 500 мг. При выявлении клинических признаков утяжеления заболевания к терапии планировалось добавление антибактериальных препаратов. Согласно международным рекомендациям клинические критерии эмпирического назначения антибактериальной терапии при обострении ХВЗ ВДП следующие: воспаление миндалин, увеличение шейных лимфатических узлов, лихорадка, отсутствие кашля [11]. Препаратом выбора при эмпирическом назначении является феноксиметилпенициллин (или амоксициллин/клавуланат) [12, 13].

Для оценки эффективности проводимого лечения использовали следующие критерии: клинические — снижение частоты обострений ХВЗ ВДП, лабораторные — изменение вирусной нагрузки, определяемой в материале ротоглотки, методом Real-time ПЦР.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. В процессе анализа полученных данных и проверки их на нормальность распределения установлено, что данные имеют характер распределения, отличный от нормального, поэтому для их статистической обработки использовали непараметрические методы. Для сравнения двух независимых групп применяли непараметрический критерий Манна — Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При изучении особенностей лор-патологии установлено, что в обеих группах наиболее часто встречались хронические формы фарингита, компенсированного тонзиллита. У 70,0 % пациентов основной группы и 80,0 % пациентов контрольной группы при осмотре выявлена клиническая картина с гиперемией и утолщением слизистой оболочки стенок глотки, наличием округлых или продолговатых лимфоидных образований красного цвета от 1 до 5 мм в диаметре на задней стенке глотки. В 30,0 % случаев в основной группе и 20,0 % в контрольной группе при осмотре выявлена клиническая картина хронического тонзиллита с увеличением небных миндалин, наличием в них рубцовых изменений и «пробок» с казеозным содержимым, расширением лакун миндалин.

На основании данных собранного анамнеза и оценки тяжести клинической картины продолжи-

тельность периода течения ХВЗ ВДП определена в $2,75 \pm 0,91$ года при частоте обострений более 4 раз в год. Оценка сопутствующей патологии у обследованных пациентов показала, что наиболее часто встречались патология желудочно-кишечного тракта (хронические гастродуоденит и холецистит), рецидивирующий простой герпес — у 50 % пациентов отмечена рецидивирующая форма простого герпеса (генитальная, лабиальная локализация) с частотой обострений более 6 раз в год. Все сопутствующие заболевания на момент исследования находились в фазе ремиссии. При аллергологическом обследовании в 35,0 % случаев у пациентов выявлена аллергия в анамнезе. В 20,0 % случаев установлен аллергический риноконъюнктивит с сенсибилизацией к аллергенам пыльцы деревьев, в 15,0 % — сенсибилизация к аллергенам пыльцы злаковых и сложноцветных трав. Все пациенты включены в исследование вне сезона пыления причинно-значимых аллергенов.

Для клинической картины обострения хронического фарингита/тонзиллита у обследованных пациентов характерны дискомфорт (першение, сухость) и боли в горле при глотании (особенно при пустом глотке) в 100 % случаев. Также часто (в 95–100 % случаев) отмечены слабость, общее недомогание, реже — подъем температуры до субфебрильных цифр ($37,0$ – $37,5$ °C). При пальпации в 80,0–85,0 % случаев отмечали болезненность и увеличение верхних шейных, подчелюстных лимфатических узлов. При фарингоскопии были видны гиперемия задней стенки глотки и небных дужек, отдельные воспаленные лимфоидные гранулы, признаки воспаления небных миндалин (табл. 2).

Таблица 2. Клиническая характеристика течения обострения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей

Симптом	Основная группа (n = 20), %	Контрольная группа (n = 20), %
Дискомфорт, боли в горле	100,0	100,0
Повышение температуры тела:		
37,0–37,5 °C	55,0	60,0
37,6–38,0 °C	50,0	0
более 38,0 °C	5,0	0
Лимфаденопатия шейных/подчелюстных лимфатических узлов	80,0	85,0
Головная боль	60,0	70,0
Общая слабость	100,0	95,0

Согласно данным литературы в развитии тонзиллита основным этиологическим фактором до сих пор

является β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*) [14]. Реже встречаются стрептококки групп С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, анаэробы, микоплазмы и хламидии. В последнее время все большее значение в развитии ангины у взрослых приобретает нестрептококковая инфекция. В частности, определенная роль принадлежит вирусам (аденовирусы, риновирусы, коронавирусы, вирусы гриппа и парагриппа, ВЭБ, ЦМВ и др.) [4, 9, 15]. Исследование этиологических причин ХВЗ ВДП показало наличие смешанной бактериально-вирусной флоры у 40,0 % пациентов основной группы и 55,0 % пациентов контрольной группы. Бактериальными инфекционными агентами заболевания чаще являлись стрептококк (*Strept. pyogenes*), стафилококк (*Staph. aureus*) и другая микрофлора, обычно обнаруживаемая в ротоглотке в непатогенной форме. Однако у 60,0 % основной группы и 45,0 % контрольной группы обнаружена ДНК вирусов группы герпеса (ВЭБ, ВГЧ-6). Пусковым моментом при воспалительном поражении слизистой оболочки глотки чаще всего является смешанная бактериальная и вирусная инфекция (табл. 3). Динамика клинических симптомов у пациентов обеих групп представлена в табл. 4.

Таблица 3. Характеристика спектра бактериально-вирусной флоры в материале ротоглотки обследованных пациентов

Микроорганизм	Основная группа (n = 20), %	Контрольная группа (n = 20), %
<i>Staphylococcus aureus</i> + ВГЧ-6 + ВЭБ	10,0	15,0
<i>Streptococcus pyogenes</i> (гр. А) + ВГЧ-6	15,0	20,0
<i>Streptococcus pyogenes</i> (гр. А) + ВГЧ-6 + ВЭБ	15,0	20,0
ЦМВ	0	0
ВГЧ-6 + ВЭБ	25,0	25,0
ВГЧ-6	35,0	20,0

Дискомфорт и болевые ощущения в горле у пациентов основной группы регрессировали к 5–6-му дню, а в контрольной группе позже — на 6–7-е сут (недостовечно). Наиболее выражена разница в динамике общих симптомов: более быстрое купирование головной боли, общей слабости, нормализация температуры тела отмечены у пациентов основной группы. В контрольной группе к концу курса лечения у пациентов сохранялись незначительно выраженные (1 балл) ощущения першения в горле, не потребовавшие дополнительного назначения лекарственных

Таблица 4. Динамика общих и местных симптомов заболевания на фоне терапии

Симптом	Продолжительность проявления симптома, дни	
	Основная группа (n = 20), %	Контрольная группа (n = 20), %
Боль, дискомфорт в горле	5,6 ± 1,2	6,8 ± 1,1
Повышение температуры тела	3,5 ± 0,8*	5,5 ± 0,5
Головная боль	3,6 ± 0,6*	4,5 ± 0,4
Общая слабость	4,5 ± 1,0	6,0 ± 1,1
Дискомфорт в области шейных/подчелюстных лимфатических узлов	5,0 ± 0,8*	8,0 ± 0,9

* Достоверность различий показателей между группами при $p < 0,05$.

ных препаратов. Имелась положительная динамика купирования лимфоаденопатии шейных и подчелюстных лимфатических узлов, в контрольной группе симптомы дискомфорта лимфатических узлов были продолжительнее.

Купирование отечности и гиперемии на задней стенке и боковых валиках глотки у пациентов обеих групп происходило с разной динамикой. В основной группе регресс данного патологического признака был отмечен с 4-го дня, в контрольной группе — только с 6-го дня лечения. Нормализация фарингоскопической картины к концу лечения была отмечена у 80,0 % пациентов основной группы и только у 50,0 % пациентов контрольной группы.

Показатели вирусной нагрузки у пациентов в период обострения ХВЗ ВДП (гипертрофический фарингит, тонзиллит) до начала лечения были выше, чем клинически значимый уровень. По данным литературы определено, что вирусная нагрузка до 10^3 копий (3,0 lg) ДНК ВЭБ/ 10^5 клеток в пробе соответствуют латентной инфекции, при которой вирус персистирует в клетках без репликации. Вирусная нагрузка более 10^3 копий (3,0 lg) ДНК ЦМВ/ 10^5 клеток в пробе соответствует стадии поздней первичной инфекции или стадии реактивации, сопровождающейся активной репликацией вирусных частиц, что позволяет считать вирусную нагрузку более 10^3 копий ДНК ЦМВ/ 10^5 клеток в пробе клинически значимой [16].

В ходе лечения у пациентов основной группы через 7 дней после завершения лечения отмечена тенденция к снижению значений вирусной нагрузки слюны до уровня, близкого к латентной инфекции. Репликации ЦМВ-инфекции в материале ротоглотки не было зарегистрировано до и после лечения в обеих группах пациентов. У 40,0 % пациентов основной группы концентрация вирусной нагрузки ДНК

ВЭБ была ниже клинически значимого уровня, в то время как в контрольной группе достоверной разницы в показателях не отмечено. Концентрация вирусной ДНК ВГЧ-6 незначимо менялась в процессе лечения у пациентов обеих групп (табл. 5).

Таблица 5. Динамика вирусной нагрузки на фоне терапии в обеих исследуемых группах

Микроорганизм, Ig, копий геномных эквивалентов/ 10^5 клеток	Основная группа, до/после лечения	Контрольная группа, до/после лечения
ЦМВ	0/0	0/0
ВЭБ	4,17 ± 0,12/3,37 ± 0,31	3,86 ± 0,13/3,21 ± 0,15
ВГЧ-6	3,29 ± 0,42/3,03 ± 0,22	3,73 ± 0,28/3,98 ± 0,21

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что в основной группе пациентов частота обострений хронических заболеваний в течение 3 мес после лечения составила 25,0 % ($n = 5$), тогда как в контрольной — 60,0 % ($n = 12$). Отмечено снижение выраженности общих симптомов при обострении ХВЗ ВДП: общая слабость, утомляемость, головная боль — в основной группе. В контрольной группе обострение хронического фарингита/тонзиллита сопровождалось умеренно или значительно выраженными головной болью, слабостью, лимфоаденопатией (табл. 6).

Таблица 6. Характеристика отдаленного периода наблюдения (3 мес) за пациентами обеих групп после лечения

Показатель	Основная группа (n = 20), %	Контрольная группа (n = 20), %
Число пациентов с обострением ХВЗ ВДП после лечения, %	25,0	60,0
Средний балл местных симптомов обострения	2,21 ± 0,15	2,43 ± 0,11
Средний балл общих симптомов обострения	1,80* ± 0,13	2,50 ± 0,12

* Достоверность различий показателей между группами при $p < 0,05$.

В ходе исследования не было отмечено побочных реакций у пациентов, принимавших препарат Амиксин®. Переносимость препарата оценивалась пациентами как «хорошая» и «очень хорошая».

Результаты многих исследователей показывают, что смешанный бактериально-вирусный фактор играет важную роль в развитии обострений ХВЗ ВДП. У 40,0–55,0 % пациентов, включенных в исследование, выявлена смешанная бактериально-вирусная ассоциация, включающая стафилококковую,

стрептококковую флору, ВЭБ, ВГЧ-6. Кроме того, у 45,0–60,0 % пациентов основная флора ротоглотки характеризовалась хронической герпесвирусной инфекцией. Решающим фактором, приводящим к частым рецидивам, является угнетение механизмов местного иммунитета слизистой оболочки глотки при хроническом фарингите/тонзиллите [17]. Сказанное предполагает, что при выборе средства для лечения обострения хронического фарингита/тонзиллита следует ориентироваться не столько на широкий антимикробный спектр препарата, сколько на его комплексное, в том числе иммунонаправленное, действие [18].

В норме острое воспаление небных миндалин у больных тонзиллофарингитом сопровождается активацией интерфероновой системы на местном уровне в ротоглотке. Однако у пациентов с хроническим рецидивирующим течением ХВЗ ВДП имеются признаки недостаточности факторов первой линии защиты в виде снижения синтеза ИФН- α на местном уровне. Установлено, что развитие острого воспаления небных миндалин на фоне интерфероновой недостаточности увеличивает риск рецидивирования заболевания в 2,3 раза [19].

Включение в схему лечения таких пациентов препарата иммунонаправленного действия обосновано и клинически проявляется снижением частоты обострений заболевания [20]. Применение препарата Амиксин® у пациентов с обострением ХВЗ ВДП способствовало более быстрому купированию общих симптомов. Достоверно быстрее наступало улучшение самочувствия у пациентов основной группы с нормализацией температуры тела, купированием головной боли, общей слабости. Снижение дискомфорта и болевого синдрома в горле наблюдалось

в основной группе к 5-му дню лечения, в контрольной группе — к 6-му дня лечения.

По результатам проведенного исследования Амиксин® способствует снижению показателей среднего значения вирусной нагрузки в отношении ВЭБ, что, вероятно, обусловлено усилением ИФН-синтезирующей активности лейкоцитов слюны. В 40,0 % случаев отмечено снижение вирусной концентрации ниже клинически значимого уровня в отношении ВЭБ.

В течение последующих 3 мес наблюдения у 5 пациентов основной группы отмечены обострения ХВЗ ВДП, в контрольной группе число пациентов с повторными обострениями было больше — 12, что подтверждает профилактическое действие препарата Амиксин®.

Выводы

Включение препарата Амиксин® в комплексную терапию ХВЗ ВДП приводит к сокращению периода общей интоксикации во время обострения (головная боль, общая слабость, нормализация температуры тела).

Возможность и целесообразность применения препарата Амиксин® в комплексной терапии ХВЗ ВДП обусловлены его влиянием на бактериально-вирусную флору ротоглотки в виде снижения вирусной нагрузки, коррекции вторичного иммунодефицитного состояния при этой патологии.

Амиксин® целесообразно применять для профилактики ХВЗ ВДП с учетом снижения частоты рецидивов заболевания в отдаленном периоде наблюдения.

Амиксин® имеет широкий спектр показаний и применяется у взрослых и детей в комплексной терапии иммунодефицитных состояний, клинически проявляющихся в форме острых и хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бычкова Е.В. Клиническое значение современной диагностики в лечении латентных инфекций верхних дыхательных путей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008.
2. Смирнов В.С., Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния. СПб.: Фолиант, 2000.
3. Georgalas C.C., Tolley N.S., Narula A. Tonsillitis. BMJ Clinical Evidence. 2009;2009. pii: 0503. Review. PMID: 21718574.
4. Baron S. Medical Microbiology. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. ISBN-10: 0-9631172-1-1.
5. Imbronito A.V., Grande S.R., Freitas N.M. et al. Detection of Epstein-Barr virus and human cytomegalovirus in blood and oral samples: comparison of three sampling methods. J Oral Sci 2008;50(1): 25–31. PMID: 18403880.
6. Wu R.Q., Zhang D.F., Tu E. et al. The mucosal immune system in the oral cavity — an orchestra of T cell diversity. Int J Oral Sci 2014;6:125–32. doi: 10.1038/ijos.2014.48. PMID: 25105816.
7. Zuercher A.W., Coffin S.E., Thurnheer M.C. et al. Nasal-associated lymphoid tissue is a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses. J Immunol 2002;168(4):1796–803. PMID: 11823512.
8. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. J Oral Microbiol 2013;5. doi: 10.3402/jom.v5i0.20401. PMID: 23487566.
9. Williams J.E. Portal to the interior: viral pathogenesis and natural compounds that restore mucosal immunity and modulate inflammation. Alternative Medicine Review 2003;8(4):395–409. PMID: 14653767.
10. Шульженко А.Е. Стандартные и альтернативные подходы к диагностике и лечению герпесвирусных инфекций: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2006.
11. Cowan D.L. Acute and chronic infection of the pharynx and tonsils. Scott-Brown's Otolaryngology. Edd. D.L. Cowan, J. Hibbert. 7th Ed. V.5. Chap. 4. Oxford, 1997:1–24.

12. Зубков М.Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей. РМЖ 2009;17(2):123–31.
13. Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая терапия острых фарингитов. Методические рекомендации. СПб., 2007.
14. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита. РМЖ 2001; 9(16–17):58–61.
15. Медведев А.Ю., Валишин Д.А. Этиологические особенности ангины больных, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр. Медицинский вестник Башкортостана 2011;6(3):88–90.
16. Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Сафонова А.П. и др. Клиническая интерпретация молекулярных методов в диагностике цитомегаловирусной инфекции. Доступно по: http://www.interlabservice.ru/consulting/publications.php?id=8185&sphrase_id=71272
17. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Современные подходы к лечению и профилактике воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей. Consilium Medicum 2014;16(11):48–51.
18. Васяева А.А., Арефьева Н.А. Иммунотерапия при хронических фарингитах: показания, результаты. РМЖ 2010;18(30):1864–9.
19. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита. Вестник оториноларингологии 2013;(4):4–9.
20. Гофман В.Р., Смирнов В.С. Состояние иммунной системы при острых и хронических заболеваниях ЛОР-органов. В кн.: Иммунодефицитные состояния. Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. СПб.: Фолиант, 2000. С. 163–87.