

# Клиническая эффективность профилактики острых респираторных вирусных инфекций у больных хронической сердечной недостаточностью

А.В. Будневский, А.Д. Шурупова, А.Я. Кравченко, Р.Е. Токмачев

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

## Резюме

**Целью** исследования явилась оценка эффективности профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с помощью индуктора интерферона амиксина.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное обследование, динамическое наблюдение и лечение 60 больных в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст 60,25±4,57 года, 17 мужчин и 43 женщины), имеющих ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (≥50%), II–III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), которая сформировалась вследствие ишемической болезни сердца, гипертонической болезни. Из них 30 больных (I группа) на фоне стандартной терапии ХСН получали для профилактики ОРВИ тилорон (амиксин) в дозе 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед двумя курсами в течение 1 года. Пациенты II группы получали только стандартную терапию ХСН.

**Результаты.** Установлено снижение частоты ОРВИ у больных ХСН, получавших амиксин, которое сопровождалось уменьшением выраженности субклинического воспаления за счет снижения продукции провоспалительного интерлейкина (IL)-1β и повышенной продукции противовоспалительного (IL-10) цитокинов, снижением нейрогуморальной активации (уменьшение уровня альдостерона и Nt-proBNP), повышением уровня α- и γ-интерферонов. Положительная динамика биомаркеров системного воспаления и нейрогуморальной активации объясняет улучшение клинического течения заболевания у больных ХСН (повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение числа обращений к врачу общей практики и госпитализаций в стационар в течение 12 мес наблюдения).

**Заключение.** Перспективным подходом к профилактике ОРВИ у больных ХСН является назначение курсовой терапии амиксином (2 раза в год перед сезонным подъемом заболеваемости респираторными вирусными инфекциями и гриппом), которое позволяет добиться как снижения частоты ОРВИ в год, так и улучшения клинического течения ХСН.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, острые респираторные вирусные инфекции, тилорон, цитокины.

*Для цитирования:* Будневский А.В., Шурупова А.Д., Кравченко А.Я., Токмачев Р.Е. Клиническая эффективность профилактики острых респираторных вирусных инфекций у больных хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (3): 36–41. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000111

## Clinical efficacy of acute respiratory viral infections prevention in patients with chronic heart failure

A.V. Budnevsky, A.D. Shurupova, A.Ya. Kravchenko, R.E. Tokmachev

Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

**The aim** of the study was to evaluate the ARVI prevention effectiveness in patients with chronic heart failure (CHF) using interferon inducer amixin.

**Materials and methods.** Conducted a comprehensive survey, dynamic monitoring and treatment of 60 patients aged from 49 to 70 years (mean age 60.25±4.57 years, 17 men and 43 women) with CHF with preserved ejection fraction of left ventricle (LVEF) (≥50%), II–III functional class (FC) according to the classification of new York Heart Association (NYHA), which developed as a result of coronary heart disease (CHD), hypertensive disease (HD). Of these, 30 patients (group 1) on the background of standard therapy for CHF received for the prevention of ARVI tiloron (Amixin) at a dose of 125 mg once a week for 6 weeks, two courses for 1 year. Group 2 patients received only standard therapy for CHF.

**Results.** A decrease in the frequency of ARVI in patients with CHF treated with Amixin was found, which was accompanied by a decrease in the severity of subclinical inflammation by reducing the production of proinflammatory (IL-1β) and increasing the production of anti-inflammatory (IL-10) cytokines, reducing neurohumoral activation (reducing levels of aldosterone and Nt-proBNP), increasing the level of α- and γ-interferon. The positive dynamics of biomarkers of systemic inflammation and neurohormonal activation explains the improvement of the clinical course in patients with CHF (increase of tolerance to physical loads, reducing the number of visits to General practitioner and hospital admissions in the hospital during 12 months of observation).

**Conclusion.** A promising approach to the prevention of SARS in patients with CHF is course therapy with Amixin (2 times a year before the seasonal rising in the incidence of respiratory viral infections and influenza), which allows to achieve both decreasing in the frequency of SARS per year, and improvement the clinical course of CHF.

*Keywords:* chronic heart failure, acute respiratory viral infections, tiloron, cytokines.

*For citation:* Budnevsky A.V., Shurupova A.D., Kravchenko A.Ya., Tokmachev R.E. Clinical efficacy of acute respiratory viral infections prevention in patients with chronic heart failure. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (3): 36–41. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000111

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИФН – интерферон

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

СМП – скорая медицинская помощь

СН – сердечная недостаточность

ТШХ – тест 6-минутной ходьбы

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
IL – интерлейкин

Nt-proBNP – промозговой натрийуретический пептид

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являясь финалом сердечно-сосудистых заболеваний, имеет неблагоприятный прогноз, а декомпенсации ХСН и связанные с этим повторные госпитализации значительно увеличивают затраты на лечение пациентов [1, 2]. Декомпенсация ХСН часто приводит к смертельному исходу, а 5-летняя выживаемость по-прежнему не превышает 50%, что становится социально-экономической проблемой для государства. Проблема профилактики декомпенсаций и создание базиса стабильного течения ХСН является одной из главнейших задач здравоохранения, что заставляет считать данное направление одним из приоритетных в медицине [3–5].

Для больных с хронической сердечно-сосудистой патологией, в первую очередь ХСН, чрезвычайно велика опасность респираторных инфекций [6]. ХСН сама по себе является предрасполагающим фактором к развитию острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Вследствие неадекватной перфузии органов происходит задержка жидкости в тканях, ишемия, гипоксемия, развитие индуцированной формы вторичной иммунологической недостаточности. Нарушения в неспецифическом клеточном и гуморальном звене иммунитета (фагоцитоз, цитокиновая дисрегуляция и др.) ухудшают прогноз ХСН в плане присоединения инфекций, в том числе респираторного тракта [7, 8].

Американская ассоциация сердца и Американская коллегия кардиологов выпустили рекомендации, основанные на результатах крупных эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований и посвященные роли вакцинации от гриппа во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Ежегодная вакцинация от гриппа позволяет снизить риск осложнений и смертность среди этих больных. Рекомендуется включить проведение вакцинации от гриппа при помощи внутримышечного введения инактивированной вакцины в комплекс мероприятий по вторичной профилактике у больных ХСН, ишемической болезнью сердца (ИБС) и атеросклерозом мозговых, сонных и периферических артерий.

Высокая заболеваемость ОРВИ ассоциируется со значительными экономическими потерями за счет косвенных издержек, связанных с потерей трудоспособности. В наибольшей степени сезонной заболеваемости подвержены дети, пожилые люди, лица с сопутствующими заболеваниями (различные иммунодефицитные состояния, заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек, сахарный диабет и др.) [10].

Главный недостаток вакцинации и специфической противовирусной профилактики – действие, направленное только против вирусов гриппа, при этом защита против других возбудителей ОРВИ отсутствует. Перспективным направлением профилактики является использование средств для активизации неспецифической резистентности

организма. В настоящее время наиболее доказанным выглядит использование для профилактики вирусных инфекций препаратов интерферона (ИФН). Известно, что система ИФН (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\lambda$ ) является естественной защитной системой организма, основная роль которой – ингибирование репликации вирусов. Все представители данного семейства обладают противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами, но наиболее выраженное противовирусное действие оказывает ИФН- $\alpha$  [11]. Перспективным методом профилактики является использование препаратов-индукторов эндогенного ИФН, потенциальные возможности которых связаны с образованием в организме чело- века собственных ИФН в концентрации, обладающих противовирусной активностью и циркулирующих в течение длительного времени. По данным отдельных российских исследований, индукторы ИФН продемонстрировали высокую эффективность профилактики ОРВИ [12, 13]. Применение индукторов ИФН наиболее актуально в предэпидемический период у невакцинированных пациентов с факторами высокого риска развития осложнений (иммуносупрессия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и хронические легочные заболевания), у лиц, часто болеющих респираторными вирусными инфекциями [10]. Среди индукторов ИФН особый интерес представляет препарат Амиксин® (тилорон), клиническая эффективность которого продемонстрирована у больных ОРВИ и гриппом различных возрастных групп. В то же время оценка его применения у больных ХСН по влиянию на клиническое течение заболевания не проводилась, что делает актуальным проведение настоящего исследования.

**Целью** исследования явилась оценка эффективности профилактики ОРВИ у пациентов с ХСН с помощью индуктора ИФН амиксина.

## Материалы и методы

Проведено комплексное обследование, динамическое наблюдение и лечение 60 больных в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст  $60,25 \pm 4,57$  года, 17 мужчин и 43 женщины), имеющих ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ;  $\geq 50\%$ ), II–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), развившейся вследствие ИБС, гипертонической болезни. Все пациенты находились под наблюдением врачей общей практики (семейных врачей) БУЗ ВО «Городская клиническая поликлиника №7».

Критерии включения: наличие симптомов и признаков сердечной недостаточности (СН) в покое или при физической нагрузке в течение  $\geq 6$  мес до включения; ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ ; возраст от 45 лет до 75 лет; частые ОРВИ (3 раза и более в год), подтвержденные записями в первичной медицинской документации.

Критерии исключения: острый коронарный синдром или хирургические вмешательства на сердце в течение

*Сведения об авторах:*

*Будневский Андрей Валериевич* – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии; ORCID: 0000-0002-1171-2746

*Шурупова Ася Дмитриевна* – аспирант каф. факультетской терапии; ORCID: 0000-0002-5696-850X

*Кравченко Андрей Яковлевич* – д.м.н., проф. каф. факультетской терапии; ORCID: 0000-0003-0297-1735

*Контактная информация:*

*Токмачев Роман Евгеньевич* – к.м.н., ассистент каф. факультетской терапии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; тел.: +7(900)300-30-13; e-mail: r-tokmachev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6379-4635

**Таблица 1. Динамика уровней  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН в исследуемых группах**

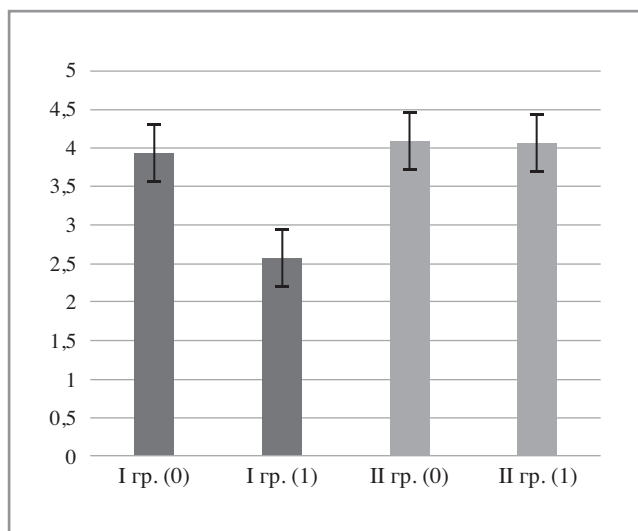
Показатель	I группа		II группа	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
$\alpha$ -ИФН, пг/мл	13,67±4,12	16,91±3,10*	13,11±3,26	14,47±3,75
$\gamma$ -ИФН, пг/мл	21,38±3,79	24,92±5,01*	18,68±7,46	19,7±4,37

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–5: \*различия внутри групп до и после лечения (12 мес) значимы при  $p < 0,05$ .

**Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов групп сравнения**

Параметр	I группа	II группа
Количество пациентов, <i>n</i>	30	30
Пол, мужчины/женщины, <i>n</i>	19/11	17/13
Средний возраст ( $M \pm SD$ ), годы	65,9±4,86	66,0±4,34
ИМ в анамнезе, <i>n</i>	7	6
Стабильная стенокардия, <i>n</i>	21	24
ФП, перманентная форма, <i>n</i>	4	2
ФП, пароксизмальная форма, <i>n</i>	3	1
Артериальная гипертензия, <i>n</i>	22	26
ФК ХСН по NYHA (II/III)	24/6	25/5
ФВ ЛЖ ( $M \pm SD$ ), %	53,5±3,95	52,4±3,00

Примечание. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $SD$  – стандартное отклонение; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий.



**Средние значения частоты ОРВИ (в год) у больных ХСН I и II группы до (0) и после 12 мес наблюдения (1).**

6 мес до включения в исследование, гемодинамическая нестабильность, гемодинамически значимые пороки сердца; хроническая болезнь почек III стадии и выше, заболевания печени с нарушением ее функций; аутоиммунные, онкологические заболевания на момент включения; заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции, сахарный диабет I типа; воспалительные заболевания в стадии обострения; ХСН с ФВ <50% или в состоянии декомпенсации.

Всем пациентам проводилось определение иммуноферментным методом N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), альдостерона,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН, провоспалительного [интерлейкин (IL)-1 $\beta$ ] и противовоспалительного (IL-10) цитокинов

с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «NT-proBNP-ИФА-Бест» (каталожный номер А-9102), «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (каталожный номер А-8752), «альфа-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (каталожный номер А-8758), «Интерлейкин-1 $\beta$ -ИФА-Бест», «Интерлейкин-10-ИФА-Бест» фирмы Вектор-Бест (Россия), «Альдостерон» (каталожный номер 749-8600) фирмы БиоХимМак (Россия) и автоматического анализатора IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США). Забор крови осуществлялся в утренние часы, натощак, пациент в течение 30 мин находился в состоянии покоя, лежа, в изолированном помещении.

Все больные, включенные в исследование, получали стандартную медикаментозную терапию для лечения ХСН в соответствии с рекомендациями Минздрава Российской Федерации 2016 г., начиная со стартовых доз, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл), кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор (бисопролол). Пациентам с симптомами задержки жидкости назначали препараты из группы диуретиков (торасемид). Сердечные гликозиды (дигоксин) назначали при наличии тахисистолической формы фибрилляции предсердий. Титрация доз лекарственных препаратов проводилась индивидуально до достижения максимально переносимых или целевых доз.

Этапы исследования: 1) первичное стандартное обследование больных ХСН ( $n=60$ ), подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании, включение в исследование; 2) через 2 нед повторное обследование больных ХСН, оценка медико-экономических показателей, определение уровней про- и противовоспалительных цитокинов, биомаркеров СН, ИФН, назначение терапии тилорон (амиксином); 3) повторное стандартное клинико-инструментальное и лабораторное (через 6 мес после первичного) обследование больных ХСН, повторное назначение терапии тилорон (амиксином); оценка переносимости терапии; 4) заключительное (через 12 мес) клинико-инструментальное и лабораторное обследование больных ХСН, оценка медико-экономических показателей, определение уровней про- и противовоспалительных цитокинов, биомаркеров СН, ИФН.

Пациентов рандомизировали на 2 группы (табл. 1). В I группу включены 30 больных, получавшие для профилактики ОРВИ тилорон (Амиксин®) в дозе 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед двумя курсами в течение 1 года. Курсовая доза – 750 мг. Вторая группа являлась группой сравнения. Терапия по поводу ХСН была одинакова в обеих группах, в том числе частота назначения диуретиков.

Группы сравнения были сопоставимы по возрастному-половому составу и клинико-инструментальным данным (см. табл. 1, 2).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $SD$  – стандартное отклонение; на гра-

**Таблица 3.** Динамика числа обращений к врачу общей практики (ВОП) по поводу патологии сердечно-сосудистой системы, вызовов бригад СМП, госпитализаций у больных в исследуемых группах (в год)

Показатель	I группа		II группа	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
Обращение к ВОП	1,93±0,78	0,97±0,76*	1,83±0,79	1,66±1,00
Вызов бригад СМП	1,23±1,17	0,57±0,73*	1,13±0,52	1,17±0,74
Госпитализация	1,1±0,72	0,47±0,51*	1,03±0,72	1,06±0,74

**Таблица 4.** Динамика уровня Nt-proBNP и альдостерона в исследуемых группах

Показатель	I группа		II группа	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
Nt-proBNP, пг/мл	659,6±103,5	441,6±293,1*	664,7±92,3	632,7±99,1
Альдостерон, пг/мл	330,4±58,9	201,6±118,9*	342,95±0,11	336,8±69,97

**Таблица 5.** Динамика уровней провоспалительного (IL-1β) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в исследуемых группах (M±SD)

Показатель	I группа		II группа	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
IL-1β, пг/мл	10,89±4,49	8,24±3,72*	12,72±5,31	12,13±4,32
IL-10, пг/мл	16,22±6,58	19,45±4,66*	12,18±6,34	11,03±5,17

фиках – в виде  $M \pm 95\%$  ДИ (доверительный интервал). При оценке достоверности межгрупповых различий использовался критерий Манна–Уитни, для определения достоверности динамики показателей на фоне лечения использован непараметрический ранговый критерий Вилкоксона.

## Результаты

Анализ динамики частоты ОРВИ у больных ХСН в I и II группах сравнения представлен на **рисунке**. В I группе этот показатель достоверно снизился с  $4,1 \pm 0,99$  до  $2,57 \pm 0,82$  раза в год ( $p < 0,001$ ), во II группе статистически значимых изменений не выявлено ( $4,07 \pm 1,01$  и  $3,93 \pm 0,83$  раза в год соответственно;  $p > 0,05$ ).

В процессе 12-месячного наблюдения у больных I группы, получавших для профилактики ОРВИ тилорон, отмечено достоверное улучшение клинического течения заболевания, сопровождавшееся существенным снижением выраженности клинических проявлений ХСН, что объективизировано статистически значимым увеличением дистанции теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Во II группе пациентов достоверной динамики симптомов ХСН не выявлено. Среднее значение ТШХ в I группе до курсовой профилактики ОРВИ тилороном составило  $323,9 \pm 31,6$  м, через 12 мес наблюдения –  $375,7 \pm 47,7$  м ( $p < 0,001$ ), во II группе –  $337,9 \pm 44,6$  м и  $341,9 \pm 44,2$  м соответственно ( $p > 0,05$ ).

Количество обращений к врачу общей практики по поводу патологии сердечно-сосудистой системы у больных ХСН I группы (стандартная терапия+тилорон) через год наблюдения достоверно снизилось с  $1,93 \pm 0,78$  до  $0,97 \pm 0,76$  раза в год ( $p < 0,001$ ), у лиц II группы, получавших только стандартную терапию, изменилось незначительно – с  $1,83 \pm 0,79$  до  $1,66 \pm 1,00$  раза в год ( $p > 0,05$ ; **табл. 3**).

Аналогичная закономерность выявлена и в отношении госпитализаций пациентов по поводу ухудшения клинического течения ХСН: у лиц, входивших в I группу, этот показатель значимо снизился с  $1,1 \pm 0,72$  до  $0,47 \pm 0,21$  раза в год ( $p < 0,001$ ); во II группе статистически значимой динамики не

отмечено ( $1,03 \pm 0,72$  и  $1,06 \pm 0,74$  раза в год соответственно,  $p > 0,05$ ). Также в I группе выявлены достоверные различия между частотой вызовов скорой медицинской помощи (СМП) до и после профилактики ОРВИ амиксином в течение анализируемого периода. Среднее значение вызовов СМП до назначения тилорона составило  $1,23 \pm 0,47$ , после 12 мес наблюдения –  $0,57 \pm 0,23$  раза в год (**см. табл. 3**;  $p = 0,0101$ ). Во II группе положительной динамики исследуемых показателей не выявлено (частота вызовов СМП –  $1,13 \pm 0,52$  и  $1,17 \pm 0,74$  раза в год соответственно;  $p > 0,05$ ).

У больных, получавших для профилактики ОРВИ тилорон, выявлена положительная динамика уровня биомаркеров СН (**табл. 4**): уровень Nt-proBNP снизился с  $659,6 \pm 103,5$  до  $441,6 \pm 293,1$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Во II группе статистически значимых изменений уровня Nt-proBNP не произошло (до терапии уровень Nt-proBNP составил  $664,7 \pm 92,3$  пг/мл, через 12 мес наблюдения –  $632,7 \pm 99,1$  пг/мл;  $p > 0,05$ ).

В I группе отмечена также положительная динамика уровня альдостерона через 12 мес наблюдения: снижение с  $330,4 \pm 58,9$  до  $201,6 \pm 118,9$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Во II группе достоверной динамики уровня альдостерона не выявлено (исходный уровень –  $342,95 \pm 0,11$  пг/мл, через 12 мес наблюдения –  $336,8 \pm 69,97$  пг/мл;  $p > 0,05$ ).

Кроме того, установлено достоверное положительное влияние курсовой терапии тилороном на уровень провоспалительного и противовоспалительного цитокинов (**табл. 5**), которое выражалось в достоверном снижении уровня IL-1β (с  $10,89 \pm 4,49$  до  $8,24 \pm 3,72$  пг/мл;  $p = 0,015$ ) и повышении уровня IL-10 (с  $16,22 \pm 6,58$  до  $19,45 \pm 4,66$  пг/мл;  $p = 0,032$ ) у пациентов I группы, получавших для профилактики ОРВИ дважды в год тилорон (амиксин) на фоне стандартной терапии ХСН.

При этом достоверной динамики вышеперечисленных показателей у пациентов, использовавших только стандартную терапию ХСН, не обнаружено. Исходный уровень провоспалительного цитокина IL-1β во II группе составил  $12,72 \pm 5,31$  пг/мл, через 12 мес наблюдения –  $12,13 \pm 4,32$  пг/мл ( $p > 0,05$ ); противовоспалительного

цитокина IL-10 –  $12,18 \pm 6,34$  пг/мл, через 12 мес наблюдения –  $11,03 \pm 5,17$  пг/мл ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Обнаруженные нами закономерности улучшения клинического течения ХСН могут быть связаны с известными механизмами действия тилорона (амиксина), заключавшимися в индукции образования ИФН, что еще раз подтверждают полученные нами данные, представленные в табл. 5.

В I группе зафиксировано значимое повышение уровня  $\alpha$ -ИФН с  $13,67 \pm 4,12$  до  $16,91 \pm 3,10$  пг/мл ( $p = 0,001$ ),  $\gamma$ -ИФН с  $21,38 \pm 3,79$  до  $24,92 \pm 5,01$  пг/мл ( $p = 0,003$ ), во II группе динамика уровней  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН была статистически не значимой [ $13,11 \pm 3,26$  и  $14,47 \pm 3,75$  пг/мл ( $p > 0,05$ ) и  $18,68 \pm 7,46$  и  $19,7 \pm 4,37$  пг/мл ( $p > 0,05$ ) соответственно].

Нежелательных явлений, таких как диспептические симптомы, аллергические реакции, связанных с приемом тилорона, в течение всего времени исследования не зарегистрировано.

Таким образом, назначение больным ХСН II и III ФК с сохраненной систолической функцией левого желудочка и частыми ОРВИ в анамнезе с профилактической целью тилорона (амиксина) способствует снижению частоты ОРВИ в год, улучшению клинического течения заболевания, что выражается в достоверном повышении толерантности к физическим нагрузкам по данным ТШХ, снижению частоты госпитализаций, вызовов СМП и числа обращений к врачу общей практики по поводу патологии сердечно-сосудистой системы.

## Обсуждение

Полученный благоприятный эффект амиксина на течение ХСН может быть связан с тем, что данный препарат, являясь индуктором ИФН, повышает устойчивость больных ХСН к респираторным вирусным инфекциям за счет повышения уровней  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН. ХСН является фоном для развития ОРВИ, которые в свою очередь являются провоцирующим фактором риска развития клинически значимых форм ХСН (III, IV ФК) и ее декомпенсации [6].

Частые ОРВИ, как известно, усиливают субклиническое системное воспаление, характерное так же и для ХСН, и приводят к прогрессированию заболевания за счет усиления нейрогуморальной активации [2]. Снижение частоты ОРВИ в год приводит к уменьшению выраженности субклинического воспаления за счет снижения продукции провоспалительного (IL-1 $\beta$ ) и повышения

продукции противовоспалительного (IL-10) цитокинов, характерного для ХСН, и как следствие снижению нейрогуморальной активации (уменьшение уровней альдостерона и Nt-proBNP). Данная положительная динамика биомаркеров системного воспаления и нейрогуморальной активации при ХСН объясняет улучшение клинического течения заболевания у наших пациентов. Системный поиск в базах данных (PubMed, Elibrary) не выявил аналогов подобного положительного влияния на течение ХСН среди других индукторов ИФН.

Таким образом, как показало данное исследование, у больных ХСН перспективным подходом к профилактике ОРВИ является назначение курсовой терапии тилорон (2 раза в год перед сезонным подъемом заболеваемости респираторными вирусными инфекциями и гриппом), которое позволяет не только добиться достоверного снижения частоты ОРВИ в год, но и достичь улучшения клинического течения ХСН.

## Заключение

Использование для профилактики ОРВИ у больных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка отечественного препарата тилорон (амиксин) приводит не только к достоверному снижению частоты ОРВИ, но и к улучшению клинического течения ХСН (повышению толерантности к физическим нагрузкам, снижению числа обращений к врачу общей практики, вызовов СМП и госпитализаций в течение 12 мес наблюдения).

На фоне снижения частоты ОРВИ у пациентов, принимавших тилорон (амиксин), отмечается достоверное повышение уровня  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН, снижение выраженности системного субклинического воспаления [повышение уровня противовоспалительного (IL-10) и снижение уровня провоспалительного (IL-1 $\beta$ ) цитокинов, снижение уровня биомаркеров ХСН (Nt-proBNP)].

Курсовое назначение тилорона (амиксина) в периоды сезонных вспышек ОРВИ и гриппа может быть одним из оптимальных вариантов профилактики для пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, поскольку его использование позволяет не только снизить частоту ОРВИ, но и улучшить клиническое течение ХСН.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Tokmachev RE, Budnevsky AV, Kravchenko AY. The possibility of non-pharmacological methods in increasing clinical efficiency of treating patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017;8(6):832-9.
3. Shiryaev OYu, Yankovskaya VL, Budnevsky AV, Ovsyannikov ES. Psychosomatic aspects of chronic heart failure. *International Journal of Biomedicine*. 2017;7(3):248-50. doi: 10.21103/Article7(3)\_ShC1
4. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(1):7-81 [2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):7-81 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). *Сердечная Недостаточность*. 2011;2(64):63-8 [Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Fomin IV, et al. Veritable prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (the EPOCH study, hospital stage). *Russian Heart Failure*. 2011;2(64):63-8 (In Russ.)]. doi: 10.18087/rhfj.2011.2.1510
6. Калягин А.Н. Возможности предупреждения декомпенсации хронической сердечной недостаточности за счет применения вакцин против возбудителей респираторных инфекций. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2008;7:46-8 [Kalyagin AN. Opportunities of prevention of decompensation of chronic intimate insufficiency due to application of vaccines against activators of respiratory infections. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2008;7:46-8 (In Russ.)].
7. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы. Факторы риска декомпенсации (сообщение 6). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2006;66(8):84-8 [Kalyagin AN. Chronic heart failure: modern understanding of the

- problem. The risk factors of decompensation (the message 6). *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2006;66(8):84-8 (In Russ.).
8. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):251-65. doi:10.1007/s11897-017-0337-9
  9. Davis M, Taubert K, Benin A, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *Circulation*. 2006;114(14):1549-53. doi:10.1161/circulationaha.106.178242
  10. Косенко И.М. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2014;15:6-11 [Kosenko IM. Prevention and treatment of acute respiratory viral infections. Place of combination drugs. *Meditsinskii sovet*. 2014;15:6-11 (In Russ.)].
  11. Gupta P, Boro A. Precipitating factors leading to decompensation in patient with chronic heart failure. *Indian Heart J*. 2017;69:S85. doi:10.1016/j.ihj.2017.09.101
  12. Kladova O, Molochkova O, Waltz N, Kompaniets Y, Grishkevich N. The Value of the Interferon Inductors in the Treatment and Prevention of Respiratory Infections. *Children infections*. 2016;15(4):48-53. doi:10.22627/2072-8107-2016-15-4-48-53
  13. Huang L, Zhang L, Liu Y, et al. Arbidol for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. doi:10.1002/14651858.cd011489.pub2

Поступила 10.10.2018