

Эффективность Виферона® при гриппе у взрослых больных

А. Н. ВАСИЛЬЕВ³, Р. З. ГАТИЧ¹, Л. В. КОЛОБУХИНА¹, Е. И. ИСАЕВА¹,
Е. И. БУРЦЕВА¹, Т. Г. ОРЛОВА², Ф. В. ВОРОНИНА², В. В. МАЛИНОВСКАЯ²

¹ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, Москва

² НИИЭ и М им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, Москва

³ Институт доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития», Москва

Viferon® Efficacy in Influenza in Adult Patients

A. N. VASILIEV, R. Z. GATICH, L. V. KOLOBUKHINA, E. I. ISAEVA,
E. I. BURTSEVA, T. G. ORLOVA, F. V. VORONINA, V. V. MALINOVSKAYA

D. I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow.

N. F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow.

Institute of Preclinical and Clinical Investigation of Drugs. Scientific Centre for Investigation of Medicinal Products, Moscow

Изучена терапевтическая эффективность Виферона® (человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2 в суппозиториях) в двойном слепом контролируемом исследовании с использованием препарата сравнения Арбидола® у больных с гриппом. Виферон® и Арбидол® сокращают продолжительность проявления лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов и заболевания в целом.

Ключевые слова: больные гриппом, виферон, арбидол, эффективность.

The therapeutic efficacy of Viferon® (suppositories of human recombinant interferon alfa-2) was investigated in a double-blind controlled study with the use of Arbidol® as a reference drug in the treatment of patients with influenza. Viferon® and Arbidol® lowered the signs of the fever, intoxication, catarrh and the disease as the whole.

Key words: influenza, therapy, viferon, arbidol, efficacy.

Рациональная терапия гриппа — серьёзная проблема для инфекционистов с учётом сложной эпидемиологической ситуации, обусловленной инфекцией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1). В России в настоящее время при гриппе и других респираторных вирусных заболеваниях применяется препарат Арбидол, оказывающий противовирусное и интерферониндуцирующее действие [1]. Кроме того, широкое применение при этих заболеваниях получили рекомбинантные интерфероны, одним из которых является Виферон (отечественный препарат на основе Интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 в суппозиториях), оказывающий противовирусное и иммуномодулирующее действие [2, 3]. Проведённые клинические исследования эффективности Виферона в педиатрической и акушерской практике свидетельствуют о его высокой лечебной эффективности при инфекционных заболеваниях [4, 5].

Одним из основных механизмов патогенеза гриппа является образование свободных радикалов кислорода. Следствием перекисного окисления липидов является усиление выхода из клеток лизосомальных протеаз, повышение протеолитической активности плазмы крови, что в свою очередь, обуславливает высокую скорость инактивации и катаболизма циркулирующих молекул интерферона [8]. Включение в состав препарата мембраностабилизирующих компонентов — антиоксидантов — α -токоферола ацетата (витамин Е) и аскорбиновой кислоты (витамин С) обеспечивает нормализацию соотношения перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной активности плазмы (АОА) [9].

Задача настоящей работы — изучение эффективности препаратов Виферон и Арбидол при гриппе у взрослых в сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании.

Материал и методы

Под наблюдением находились больные с неосложнённым гриппом, госпитализированные в ИКБ № 1 г. Москвы в периоды эпидемического подъёма заболеваемости.

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 16. Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН

В исследование включали больных первых двух суток болезни, с выраженными симптомами болезни: сочетание катаральных симптомов, симптомов интоксикации, температура тела $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$.

Исследование рандомизированное плацебо-контролируемое с использованием препарата сравнения.

Обследованы больные обоего пола в возрасте от 15 до 60 лет. Все больные распределены на 3 основные группы. В первой (опытной) группе 35 (33,3%) больных получали испытуемый препарат — виферон-2 (500 000 ME) по 1 свече 2 раза в сутки, курс лечения 5 дней. Во второй (контрольной) группе 30 (28,6%) больных получали свечи — плацебо идентичные по внешнему виду, содержащие только основу — масло какао, в той же дозировке. В третьей группе (группа сравнения) применялся арбидол (препарат сравнения) у 40 (38,1%) больных неосложненным гриппом в дозе по 0,2 г (2 таблетки) четыре раза в сутки, в течение 5 дней. Курсовая доза — 4,0 г.

Диагноз респираторного заболевания подтвержден лабораторными исследованиями: определением вирусных антигенов в мазках со слизистой оболочки носа методом иммунофлюоресценции (ИФ) (33,3%), иммуноферментным анализом (ИФА) — определение антигенов респираторных вирусов в носоглоточных смывах и антител к ним в сыворотках крови у 70 и 98,6% соответственно. У всех больных гриппом (100%) в реакции торможения гемагглютинации имело место 4-кратное и более нарастание специфических антител в парных сыворотках крови.

У 13 больных гриппом (12,4%) из смывов со слизистой оболочки носа в культуре клеток МДСК выделены штаммы вирусов гриппа, подобные эталонным вирусам А/Новая Каледония/20/99(H1N1), А/Фуцзянь/411/02(H3N2), А/Москва/10/99(H3N2) и В/Гонконг/330/200 [11].

У 72 больных исследовали показатели иммунного и интерферонового статуса. Определяли фенотип субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии с моноклональными антителами (CD3, CD4, CD8, CD20) [12], сывороточные иммуноглобулины IgG, IgM по Manchini G et al. [13], показатели расширенного интерферонового статуса [14]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы STATISTICA for WINDOWS. Для проверки достоверности гипотез использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (U) (для сравнения между группами) и Уилкоксона (T) (для сравнения внутри групп) [15].

Результаты и обсуждение

Среди наблюдаемых больных преобладали лица молодого возраста, что связано с отбором больных без сопутствующих хронических заболеваний. Лица до 40 лет в первой группе составили 94,2%, во второй — 100,0%, в третьей — 95,0%.

У всех больных грипп начинался остро, с озноба (98,0%), быстрого повышения температуры, которая достигала максимальных значений к концу первых — началу вторых суток и у 74,3% больных отмечалась в пределах $39,1\text{--}40,0^{\circ}\text{C}$. Головная боль (90,4%) появлялась с первых часов болезни, у 43,8% сопровождалась головокружением, практически все больные отмечали мышечные боли (87,6%) и слабость (100%). У части больных наблюдалась тошнота (20,0%), рвота (7,6%), менингизм (4,7%), кратковременная потеря сознания (12,3%). При осмотре выявляли склерит у большинства больных, цианоз слизистой оболочки ротоглотки и губ (42,8%). Гемор-

рагический синдром в виде носовых кровотечений и геморрагий на слизистых оболочках ротоглотки имел место у 12,3 и 15,2% больных соответственно.

Катаральные симптомы имелись практически у всех больных: умеренные проявления ринита (91,4%), которые выражались чаще заложенностью носа, сухой кашель (88,5%), который у 43,8% сопровождался болью по ходу трахеи. У 6 больных (5,7%) трахеит сочетался с ларингитом.

При аускультации в лёгких прослушивали, как правило, жёсткое дыхание, сухие рассеянные хрипы.

Артериальное давление в первые дни болезни у 75,4% больных было сниженным (систолическое $100\text{--}90$, диастолическое $60\text{--}50$ мм. рт. ст.). Частота пульса соответствовала температуре во всех случаях.

Таким образом, заболевание характеризовалось острым началом, высокой температурой, симптомами токсикоза с первых суток болезни (цианоз слизистых оболочек и губ, головокружение, тошнота и рвота, носовые кровотечения) и поражением верхних отделов респираторного тракта (ринит или заложенность носа, сухой кашель, трахеит).

Все пациенты переносили заболевание в среднетяжёлой форме.

Показатели иммунного и интерферонового статусов исследовали дважды: в острый период заболевания (1—2 день болезни) и в период реконвалесценции (6—8 день болезни).

По результатам исследований здоровых лиц (доноров крови) установлено, что в 90% случаев титры циркулирующего ИФН не превышают фоновых значений (≤ 4 ед/мл), т. е. находятся в пределах физиологических концентраций. У здоровых лиц в 80% случаев наблюдается высокий (≥ 1280 ед/мл) и средний уровень ($32\text{--}64$ ед/мл) продукции ИФН- α и - γ лейкоцитами, индуцированными *in vitro* [16, 17].

При исследовании параметров интерферонового статуса до начала лечения выявлено снижение титров индуцированных α -ИФН у 34,7% ($84,55 \pm 12,46$ ед/мл) и γ -ИФН у 30,6% больных ($10,12 \pm 1,29$ ед/мл), у 36,1% больных выявлено повышение концентрации сывороточного ИФН ($11,64 \pm 1,26$ ед/мл), у 51,4% была выявлена способность лейкоцитов крови к спонтанной продукции ИФН ($16,53 \pm 2,17$ ед/мл). Подобная картина ИФН-статуса характерна для острой вирусной инфекции и описана в ранее проведённых исследованиях [18—20].

Однако в острый период заболевания на фоне высокой температуры и выраженной интоксикации у 63,9% больных сывороточный ИФН не обнаруживался (≤ 4 ед/мл), у 48,6% выявлено отсут-

Таблица 1. Нормализация температуры у больных гриппом при лечении вифероном и арбидолом

Сроки лечения	Виферон	Плацебо	Арбидол
	число больных, %		
1 сутки	48,6	3,3	17,5
2 сутки	34,3	10,0	42,5
3 сутки	17,1	33,4	30,0
4 сутки		30,0	5,0
5 сутки		23,3	5,0

Таблица 2. Средняя продолжительность (дни) основных симптомов у больных гриппом при лечении вифероном и арбидолом

Симптомы	Виферон	Арбидол	Плацебо
Лихорадка	1,54±0,13	2,13±0,16	3,55±0,21*
Токсикоз	2,12±0,15	2,77±0,15	2,88±0,18*
Кашель	4,03±0,31	5,68±0,28	6,12±0,13*
Ринит	2,61±0,15	3,46±0,23	4,77±0,29*

Примечание. * — $p < 0,05$ (различие достоверно по непараметрическому критерию Манна-Уитни).

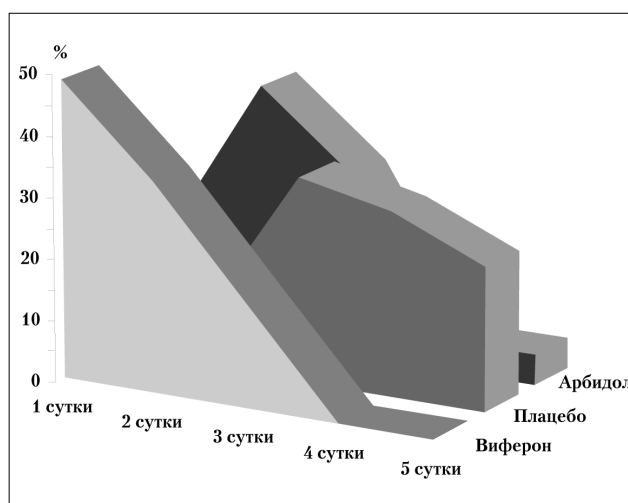
ствие способности лейкоцитов к спонтанной продукции ИФН (≤ 4 ед/мл), уровень продукции α - и γ -ИФН лейкоцитами при индукции *in vitro* у 65,3 и 69,4% больных соответственно оставался высоким ($461,4 \pm 24,5$ ед/мл, $55,33 \pm 2,1$ ед/мл). Вирус гриппа обладает выраженной интерферониндуцирующей способностью [17], тем не менее у данных больных показатели ИФН-статуса не отличались от показателей здоровых лиц. Возможно, это отражает сниженную сопротивляемость организма.

У всех больных (100%) до начала лечения в эти же сроки имело место угнетение Т-клеточного звена иммунитета: уровень CD3 составил $45,27 \pm 0,72\%$ у 100,0% больных, CD4 — $27,88 \pm 0,7\%$ у 34,7% больных, CD8 — у 94,4% больных составил $10,67 \pm 0,15\%$. Нарастание количества циркулирующих иммунокомплексов более чем в 2 раза отмечено в 100,0% случаев, средние значения составили $57,0 \pm 1,9\%$.

Анализ клинической картины заболевания до начала лечения у больных, получавших виферон, арбидол и плацебо, показал, что по частоте основных клинических симптомов сравниваемые группы были сопоставимы.

Критериями эффективности лечения являлись сроки нормализации температуры, обратного развития симптомов токсикоза, исчезновения катаральных симптомов.

Детальный анализ клинической симптоматики выявил четкий положительный лечебный эффект виферона. Нормализация температуры у больных при лечении вифероном и арбидолом происходила быстрее, чем в группе плацебо. Так, через 24 часа от начала лечения температура снизилась до нормальной у 48,6% больных в группе, получающей виферон, у 17,5% — арбидол и у 3,3% — плацебо ($p < 0,01$). На вторые сутки лечения в группе сравнения нормальная температура

**Рис. 1.** Нормализация температуры у больных гриппом при лечении вифероном и арбидолом.

была у 60% больных, в опытной группе — у 82,9%, а в группе контроля — у 13,3% ($p < 0,01$). У 23,3% больных в группе плацебо повышенная температура сохранялась до пятого дня (рис. 1, табл. 1).

Средняя продолжительность лихорадочного периода в опытной группе составила $1,54 \pm 0,13$ дня, в группе сравнения — $2,13 \pm 0,16$ дня, в контрольной группе — $3,55 \pm 0,21$ дня ($p < 0,05$). Средняя продолжительность токсикоза у больных, получавших виферон, была также достоверно короче и составила $2,12 \pm 0,15$ дня, по сравнению с больными, получавшими арбидол ($2,77 \pm 0,2$ дня) и плацебо ($2,88 \pm 0,18$ дня) ($p < 0,05$). Кашель в среднем продолжался $4,03 \pm 0,31$ дня, $5,68 \pm 0,28$ дня и $6,12 \pm 0,3$ дня соответственно; ринит — $2,61 \pm 0,15$, $3,46 \pm 0,23$ и $4,77 \pm 0,29$ дня соответственно (рис. 2, табл. 2).

Проведённые иммунологические исследования в динамике лечения показали, что виферон оказы-

Таблица 3. Показатели иммунного статуса у больных гриппом при лечении вифероном и арбидолом

Параметры	Виферон		Плацебо		Арбидол	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3, %	48,74±0,99	73,63±1,52*	49,14±1,31	50,85±1,47	41,82±1,1	59,82±1,47*
CD4, %	38,19±0,71	58,82±1,38*	37,14±1,3	41,07±1,57	31,24±1,09	50,0±1,39*
CD8, %	11,41±0,68	13,82±0,7*	12±0	10,0±0	10,9±0,33	9,97±0,03
Фагоцитирующие нейтрофилы	38,55±0,82	45,08±0,71*	40,0±0	44,7±0,29*	37,08±0,94	43,85±1,04*
ЦИК	50,30±3,00	36,48±2,86*	64,29±5,50	49,36±4,68*	61,60±2,54	34,76±1,77*

Примечание. * — $p < 0,05$ (различие достоверно по непараметрическому критерию Манна-Уитни). ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.

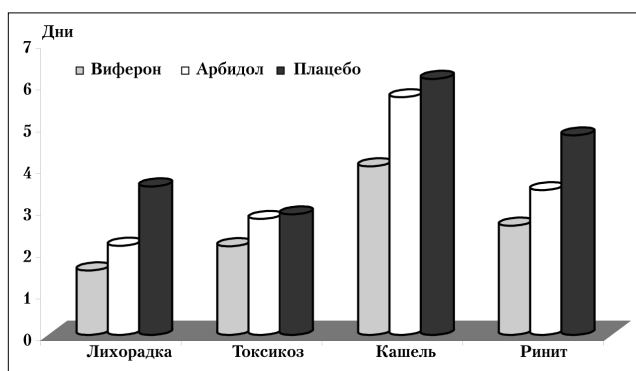


Рис. 2. Средняя продолжительность основных симптомов у больных гриппом при лечении вифероном и арбидолом.

вает выраженное иммуномодулирующее действие: повышает общее количество Т-лимфоцитов (CD3) и Т-хелперов (CD4), ускоряет фагоцитирующую активность и элиминацию ЦИК (табл. 3).

Анализ динамики показателей ИФН-статуса выявил корректирующее влияние виферона на интерференообразование: исчезновение сывороточного (патологического) — ИФН (≤ 4 ед/мл), исчезновение спонтанной продукции ИФН лейкоцитами (≤ 4 ед/мл), усиление синтеза γ -ИФН ($61,3 \pm 5,9$ ед/мл), нормализация уровня продукции лейкоцитами α -ИФН как у больных с изначально высокими, так и низкими показателями ($231,1 \pm 64,2$ ед/мл).

ЛИТЕРАТУРА

- Онищенко Г. Г. Состояние вакцинопрофилактики в России и перспективы ее развития. Росс мед вести МЗ РФ, 1998; 4: 15—18.
- Webster R. G. Influenza: an emerging disease. Emerg. Infekt. Des. 1998; 4: 3: 436—441.
- Садовникова В. Н., Ясинский А. А. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации (1990—2000 г.). Эпидемиол вакцинопрофилактика 2001; 1: 26—27.
- Попов В. Ф., Попов О. В. Лекарственные формы интерферонов. М.: 2002; 3—16.
- Мурзабаева Р. Т. и др. Функционирование системы интерферона при различных способах и дозах введения рекомбинантного альфа-2-интерферона (реаферона). Вопросы вирусол 1989; 2: 180—183.
- Носик Н. Н., Еришов Ф. И. Клиническое испытание интерферона и его индукторов. Антибиотики, 1980; 25: 9: 695—710.
- Малиновская В. В., Деленян Н. В., Ариненко Р. Ю., Мешикова Е. Н. Виферон. Комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М.: 2003; 55.
- Киселев О. И. и др. Клиника, патогенез и лечение гриппа и других ОРЗ. Л.: 1989; 63—75.
- Ананенко А. А. и др. Процессы перекисного окисления липидов при экспериментальной вирусной инфекции и влияние на них альфа-токоферола. Вопр мед хим 1988; 34: 86—89.
- Глушков Р. Г., Фадеева Н. И., Ленева И. А. и др. Молекулярно-биологические особенности действия арбидола — нового противовирусного препарата. Хим фарм ж 1992; 2: 8—15.
- Davies H. W., Appleyard G., Gunningham P., Pereira H. S. The use of continuous cell line for the isolation of influenza virus. Bull Wild Hlth Org 1978; 56: 1991—1993.
- Тотолян А. А. и др. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. Клин лаб диагностика 2002; 1: 44—52.
- Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике.
- Григорян С. С., Иванова А. М., Прицкер А. Д., Еришов Ф. И. Определение интерферонов статуса в цельной крови у людей при массовых исследованиях: Метод рекомендации. М.: 1989.

У больных, получавших арбидол, также отмечено исчезновение сывороточного ИФН и спонтанной выработки ИФН лейкоцитами в период реконвалесценции, но восстановления индуцированной продукции α -ИФН не происходило, в то время как способность образования γ -ИФН индуцированными лейкоцитами повышалась до нижней границы нормы ($36,8 \pm 8,9$ ед/мл).

В группе плацебо восстановления ИФН-статуса не происходило.

В процессе лечения вифероном и арбидолом отмечена хорошая переносимость. Побочных эффектов при лечении вифероном не зарегистрировано.

Заключение

Таким образом, на основании представленных данных можно констатировать, что виферон оказывает выраженное терапевтическое действие при гриппе, заключающееся в достоверном сокращении сроков нормализации температуры и исчезновения симптомов интоксикации, а также укорочении катаральных симптомов.

Учитывая полученные доказательства терапевтической эффективности виферона и его иммуномодулирующего действия, безопасности и отличной переносимости, Виферон® может быть рекомендован для лечения больных гриппом.

15. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: 2002; 312.
16. *Ершов Ф. И., Белоногова Т. С., Ольшанский Я. О.* Вопр вирусол 1984; 5: 547—549.
17. *Соловьев В. Д., Бектемиров Т. А.* Интерфероны в теории и практике медицины. М.: 1981; 172.
18. *Машкова С. А.* Терапевтическая эффективность нового индуктора интерферона кагоцела и циклоферона при неосложненном гриппе и остром тонзиллите, протекающем на фоне острых респираторных вирусных заболеваний. Автореферат дис... к. м. н. М.: 2004.
19. *Меркулова Л. Н.* Клинико-иммунологические показатели у больных гриппом при лечении реафероном. Автореферат дис... к. м. н. М.: 1994.
20. *Ершов Ф. И.* Система интерферона в норме и при патологии. М.: 1996.