

Клиническая и интерферон-модулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм интерферона- $\alpha 2b$ при острых респираторных инфекциях

О.В. Калюжин¹, Ж.Б. Понежева², А.Н. Купченко², А.Н. Шувалов³, Т.С. Гусева³, О.В. Паршина³, В.В. Малиновская³, В.Г. Акимкин²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования – оценить клиническую и интерферон-модулирующую эффективность комбинации ректальной и топической форм интерферона (ИФН)- $\alpha 2b$ с антиоксидантами в лечении острых респираторных инфекций (ОРИ) в сравнении с другими вариантами противовирусной терапии.

Материалы и методы. Обследовано 90 военнослужащих в возрасте $19,2 \pm 0,9$ года с неосложненными формами ОРИ, госпитализированных не позднее 48 ч от дебюта заболевания. Больных рандомизировали в 3 группы по 30 человек. В 1-й группе пациенты получали 2 раза в сутки ректальные свечи, содержащие ИФН- $\alpha 2b$ (1 млн МЕ) и антиоксиданты (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту), в течение 5 дней. Во 2-й группе больные, кроме того, получали интраназально 3 раза в сутки гель, содержащий ИФН- $\alpha 2b$ (36 000 МЕ/1 г) и антиоксиданты. В 3-й группе больным назначали умифеновир как референс-препарат по 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней. Оценивали динамику регрессии клинических проявлений ОРИ, изменения концентраций ИФН- α и ИФН- γ в плазме крови, а также спонтанную и индуцированную продукцию этих цитокинов клетками крови *ex vivo*. После этого за больными наблюдали еще 3 мес для регистрации повторных случаев госпитализации по поводу ОРИ.

Результаты. Дополнительное интраназальное введение ИФН- $\alpha 2b$ больным, получающим ректальную форму этого цитокина, вызвало тенденцию к ускорению регрессии симптомов интоксикации и лихорадки. Комбинация ректальной и топической форм ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами более эффективно, чем монотерапия ректальными свечами, предотвращала повторные госпитализации по поводу ОРИ. Сочетание двух форм ИФН- $\alpha 2b$ вызвало наиболее полную коррекцию индуцированной выработки ИФН- α клетками крови *ex vivo* при ее исходном отклонении от нормы.

Заключение. Полученные данные указывают на целесообразность применения комбинации ректальной и топической форм ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами в лечении ОРИ.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, интерферон- $\alpha 2b$, ректальные свечи, гель для местного применения, умифеновир, уровень интерферонов в плазме, продукция *ex vivo*.

Clinical and interferon-modulating efficacy of a combination of rectal and topical dosage forms of interferon- $\alpha 2b$ in acute respiratory infections

O.V. Kalyuzhin¹, Zh.B. Ponezheva², A.N. Kupchenko², A.N. Shuvalov³, T.S. Guseva³, O.V. Parshina³, V.V. Malinovskaya³, V.G. Akimkin²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Clinical Immunology and Allergy, Moscow, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia;

³N.F.Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The aim of the study was to evaluate the clinical and interferon-modulating efficacy of a combination of rectal and topical dosage forms of IFN- $\alpha 2b$ with antioxidants in the treatment of acute respiratory infections (ARIs) in comparison with other variants of antiviral therapy.

Materials and methods. A total of 90 servicemen aged 19.2 ± 0.9 years with uncomplicated forms of ARI were hospitalized not later than 48 hours after the onset of the disease. Patients were randomized into 3 groups of 30 people each. In the first group, patients received rectal suppositories containing IFN- $\alpha 2b$ (1 million IU) and antioxidants (alpha-tocopherol acetate and ascorbic acid) twice a day for 5 days. In the second group, patients received intranasally a gel formulation containing IFN- $\alpha 2b$ (36 000 IU/1 g) and antioxidants 3 times a day in addition to the above suppositories. In the third group, patients were prescribed umifenovir (reference drug) at dose of 200 mg 4 times a day for 5 days. The dynamics of regression of clinical manifestations of ARI in different groups, changes in concentrations of IFN- α and IFN- γ in blood plasma, as well as spontaneous and induced production of these cytokines by blood cells *ex vivo* were evaluated. After that, the patients were observed for another 3 months to register repeated cases of hospitalization for ARI.

Results. Marked tendency to accelerate the regression of symptoms of intoxication and fever was observed when intranasal dosage form of IFN- $\alpha 2b$ was administered to patients receiving the rectal form of this cytokine. The combination of rectal and topical dosage forms of IFN- $\alpha 2b$ with antioxidants was more effective than monotherapy with the rectal suppositories in preventing repeated hospitalization for ARI. The above combination caused the most complete correction of induced production of IFN- α by blood cells *ex vivo* at its initial deviation from the norm.

Conclusion. The obtained data indicate the expediency of using the combination of rectal and topical dosage forms of IFN- $\alpha 2b$ with antioxidants for treatment of ARI.

Keywords: acute respiratory infections, interferon- $\alpha 2b$, rectal suppositories, gel for topical application, umifenovir, plasma levels of interferons, *ex vivo* production.

АдВИ – аденовирусная инфекция
 ВБН – вирус болезни Ньюкасла
 ИФН – интерфероны
 ИФН- $\alpha 2b$ – интерферон- $\alpha 2b$

ИФА – иммуноферментный анализ
 ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
 ОРИ – острые респираторные инфекции
 ПЦР – полимеразная цепная реакция

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) лидируют в структуре инфекционной заболеваемости населения разных стран мира. На долю ОРВИ приходится около 12–14% случаев временной нетрудоспособности в России [1].

Клинические проявления ОРВИ обусловлены как свойствами возбудителей и массивностью инвазии, так и адекватностью и сбалансированностью иммунного ответа. Центральным звеном иммунной защиты от любых возбудителей ОРВИ является система интерферонов (ИФН), которые оказывают прямые и опосредованные противовирусные эффекты. Непосредственным виростатическим действием обладают ИФН I и III типа, которые через разные рецепторы, но по сходным сигнальным путям приводят к экспрессии ИФН-стимулированных генов, белковые продукты которых блокируют ключевые этапы жизненного цикла вируса, начиная с его внедрения в клетку и заканчивая высвобождением дочерних вирионов, при этом потенцируя адаптивные клеточные противовирусные реакции [1].

Разработка топических и ректальных форм рекомбинантного ИФН- α , обладающих меньшим числом побочных эффектов, чем инъекционные формы этого цитокина, и иными органами/тканевыми мишенями действия, увеличила круг заболеваний, при которых ИФН- α оказывают выраженное терапевтическое и профилактическое действие [2].

Топические и ректальные формы ИФН- $\alpha 2b$ достаточно давно применяются в клинической практике для подавления репликации вирусов в разных отделах респираторного тракта. В состав некоторых из них, помимо ИФН- $\alpha 2b$, включены антиоксидантные и/или мембраностабилизирующие компоненты [3, 4].

Основной гипотезой, проверяемой в настоящем исследовании, было то, что дополнительное интраназальное введение ИФН- $\alpha 2b$ способно повысить клиническую и ИФН-модулирующую эффективность ректальной формы этого цитокина у больных с неосложненной формой ОРВИ. Кроме того, представлялось целесообразным сравнить клинические и иммуномодулирующие эффекты ИФН-содержащих препаратов с таковыми умифеновира – широко используемого в лечении ОРВИ/гриппа и хорошо изученного противовирусного средства.

Цель работы – оценка клинической и ИФН-модулирующей эффективности комбинации ректальной и топической форм ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами в лечении острых респираторных инфекций (ОРИ) в сравнении с другими вариантами противовирусной терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 90 мужчин-военнослужащих срочной службы в возрасте от 18 до 23 лет ($19,2 \pm 0,9$ года) с неосложненными формами ОРИ, госпитализированных в инфекционные отделения Федерального государственного казенного учреждения «1586 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации в эпидемический сезон 2016–2017 гг. Пациентов включали в исследование не позднее 48 ч от момента проявления первых симптомов заболевания.

Критерии не включения: прием противовирусных и иммуномодулирующих препаратов в течение 1 мес до госпитализации, наличие осложнений ОРИ на момент поступления в стационар, сопутствующие хронические заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, аутоиммунные заболевания.

Критерии исключения: проявившаяся в ходе исследования аллергическая реакция на лекарственные препараты, несоблюдение кратности и схемы приема препарата, отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

После добровольного подписания информированного согласия, отобранным пациентам проведено комплексное обследование, включающее клинический анализ крови, общий анализ мочи, флюорографию органов грудной клетки, электрокардиографию. Больных рандомизировали в 3 сопоставимые группы по 30 человек.

В 1-й группе («ИФН- α : свечи») пациенты в течение 5 дней в составе комплексного лечения получали 2 раза в сутки ректальные свечи, содержащие ИФН- $\alpha 2b$ (1 млн МЕ), α -токоферола ацетат (0,055 г) и аскорбиновую кислоту (0,0081 г; ООО «Ферон»). Во 2-й группе («ИФН- α : свечи+гель») больные, кроме того, получали интраназально 3 раза в сутки гель для наружного и местного применения, содержащий ИФН- $\alpha 2b$ (36 000 МЕ/1 г), α -токоферола ацетат (0,055 г), бензойную кислоту (0,00128 г) и лимонной кислоты моногидрат (0,001 г; ООО «Ферон») в течение 5 дней.

В 3-й группе («Умифеновир») больным назначали умифеновир (АО «Фармстандарт»; референс-препарат) по 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней. Помимо противовирусной терапии пациенты получали симптоматическое лечение (ирригационные процедуры, деконгестанты, парацетамол при температуре выше 38,5 °С). В течение 6 сут включенных в исследование больных ежедневно осматривали, при этом регистрировали объективные и субъективные проявления заболевания, выясняли переносимость

Сведения об авторах:

Понежева Жанна Бетовна – д.м.н., в.н.с. клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Купченко Александра Николаевна – м.н.с. клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Шувалов Александр Николаевич – к.м.н., н.с. лаб. онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Гусева Татьяна Станиславовна – н.с. лаб. онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Паршина Ольга Васильевна – н.с. лаб. онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Малиновская Валентина Васильевна – д.б.н., проф., руководитель лаб. онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Акимкин Василий Геннадьевич – акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Контактная информация:

Калужин Олег Витальевич – д.м.н., проф., проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); тел.: +7(916)604-58-50; e-mail: kalyuzhin@list.ru; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

Таблица 1. Продолжительность (сутки) клинических симптомов ОРВИ при разных вариантах противовирусной терапии

Симптомы	Варианты противовирусной терапии		
	ИФН- α : свечи ($n=30$)	ИФН- α : свечи+гель ($n=30$)	Умифе- новир ($n=30$)
Лихорадка	2,5 \pm 0,3	2,1 \pm 0,2	2,6 \pm 0,2
Головная боль	2,03 \pm 0,4	1,6 \pm 0,3	2,3 \pm 0,4
Слабость	2,1 \pm 0,4	2,0 \pm 0,3	2,8 \pm 0,4
Ломота в теле	0,9 \pm 0,29	0,7 \pm 0,31	0,9 \pm 0,3
Насморк/заложен- ность носа	4,2 \pm 0,3	3,9 \pm 0,3	3,8 \pm 0,4
Фарингит	3,1 \pm 0,4	3,0 \pm 0,37	2,9 \pm 0,41
Кашель	4,71 \pm 0,3	4,1 \pm 0,4	3,9 \pm 0,5

лекарственных препаратов и возможные нежелательные явления, проводили термометрию 2 раза в сутки, пульсоксиметрию, объективно оценивали состояние основных органов и систем. Кроме того, за больными наблюдали в течение 3 мес после окончания лечения для регистрации повторных случаев госпитализации по поводу ОРВИ.

Верификацию возбудителей ОРВИ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазке-соскобе из носоглотки и оценку состояния системы ИФН проводили при поступлении и по окончании противовирусного лечения (6-й день).

Концентрацию ИФН- α и ИФН- γ в плазме крови и супернатантах культур клеток крови определяли методом твердофазного «сэндвич»-варианта иммуоферментного анализа (ИФА) с помощью наборов производства АО «Вектор-Бест» на микропланшетном ридере Anthos 2020 (Австрия) в лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России как описано ранее [5]. Кровь забирали из вены в объеме не менее 3 мл в пробирку с гепарином. Полученный образец центрифугировали 10 мин при 1500 об/мин, после чего отбирали и аликвотировали плазму, в которой определяли концентрацию ИФН- α и ИФН- γ . Оставшиеся клетки разводили в соотношении 1:10 средой RPMI-1640 с добавлением 2% эмбриональной телячьей сыворотки. Полученную суспензию клеток вносили по 0,9 мл в лунки стерильных плоскодонных 48-луночных планшетов. Для определения спонтанной и индуцированной продукции ИФН- α и ИФН- γ клетками крови одного пациента использовали 3 лунки. В одну из них вносили 100 мкл суспензии вируса болезни Ньюкасла (ВБН), штамм Канзас (конечная концентрация – 1 ЦПЕ/мл) для индукции ИФН- α ; в другую – 100 мкл раствора фитогемагглютинаина (ООО «Компания «ПанЭко»; конечная концентрация – 10 мкг/мл) для индук-

ции ИФН- γ , в третью – 100 мкл культуральной среды. Планшеты инкубировали 24 ч при 37 °С в атмосфере увлажненного воздуха с 5% CO₂. После инкубации из лунки отбирали супернатанты, аликвотировали и замораживали их при –20 °С для хранения, если постановка ИФА не осуществлялась в ближайшие 24 ч.

За условную норму в рамках данной работы приняты результаты изучения системы ИФН в группе 20 клинически здоровых мужчин-военнослужащих, сходных по возрасту и условиям жизни/службы с обследованными больными ОРВИ.

Математическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 8 (StatSoftInc). Парные сравнения независимых выборок по количественным характеристикам проводили с помощью критерия Манна–Уитни, зависимых выборок – Уилкоксона. Для множественного сравнения независимых выборок использован критерий Краскела–Уоллиса. При сравнении по качественным признакам применяли критерии χ^2 с поправкой Йейтса и МакНемара для независимых и связанных выборок соответственно.

Результаты

Основными симптомами при поступлении были повышение температуры тела, кашель (преимущественно сухой), боль в горле, насморк и/или заложенность носа, слабость и головная боль.

Среди выявленных возбудителей ОРВИ доминировали вирусы гриппа, аденовирусы и риновирусы; более чем в 1/3 случаев идентифицировать возбудителя не удалось (рис. 1, см. на цветной вклейке).

У больных гриппом А отмечалась астенизация, при гриппе В и аденовирусной инфекции (АдВИ) максимально выраженными были интоксикационный и катаральный синдромы. При АдВИ наблюдали относительный лейкоцитоз и повышение уровня нейтрофилов. У пациентов с риновирусной инфекцией отмечали лимфопению и моноцитоз на фоне слабовыраженной интоксикации и катаральных симптомов.

Исходно доля больных с верифицированным возбудителем, этиологическая структура, частота проявления и выраженность основных клинических симптомов ОРВИ в сравниваемых группах были сопоставимы (математически подтвержденные отличия отсутствовали), что позволило достаточно объективно оценить эффективность различных вариантов противовирусной терапии. Статистически значимых межгрупповых различий в продолжительности проявлений интоксикационного синдрома и катаральных симптомов не выявлено (табл. 1).

Вместе с тем у пациентов, получавших комбинацию ректальной и топической форм ИФН- α 2b, обнаружена выраженная тенденция к сокращению продолжительности лихорадки и интоксикации в сравнении с больными, получавши-

Таблица 2. Эрадикация возбудителей ОРВИ, динамика нормализации температуры тела и число повторных госпитализаций по поводу ОРВИ при разных вариантах противовирусной терапии

Показатель		Варианты противовирусной терапии		
		ИФН- α : свечи ($n=30$)	ИФН- α : свечи+гель ($n=30$)	Умифеновир ($n=30$)
Число (%) больных с выявленным возбудителем ОРВИ	До лечения	17 (56,7)	16 (53,3)	22 (73,3)
	После лечения	7 (22,3)*	7 (22,3)*	11 (36,7)*
Число (%) больных с нормальной температурой тела	2-й день лечения	5 (16,6)	15 (50) [#]	7 (23,3)
	3-й день лечения	18 (60)	24 (80)	18 (60)
Повторные госпитализации по поводу ОРВИ в течение 3 мес, n (%)		7 (23,3)	0 ^{&}	4 (13,3)

* $p < 0,05$ – в сравнении с показателями до лечения (критерий МакНемара); [#] $p = 0,014$, [&] $p = 0,016$ – в сравнении с показателями группы «ИФН- α : свечи» (критерий χ^2 с поправкой Йейтса).

Таблица 3. Уровень ИФН- α и ИФН- γ (в пг/мл) в плазме крови и индуцированная продукция этих цитокинов *ex vivo* (в пг/мл) клетками крови больных ОРИ при разных вариантах противовирусного лечения

Показатель	ИФН- α			ИФН- γ		
		плазма крови	спонтанная продукция <i>ex vivo</i>	плазма крови	спонтанная продукция <i>ex vivo</i>	
Здоровые лица		0; 0-12; 0-19	0; 0-0; 0-2,5	0; 0-0; 0-0	0; 0-0; 0-0	
Больные ОРИ	ИФН- α : свечи	До	2; 0-6; 0-43	0; 0-0; 0-4	0; 0-0; 0-630	0; 0-2; 0-42
		После	0; 0-2; 0-13*	0; 0-0; 0-4	0; 0-0; 0-89	0; 0-0; 0-93
	ИФН- α : свечи+гель	До	0; 0-6; 0-110	0; 0-0; 0-3,4	0; 0-0; 0-142	0; 0-0; 0-32
		После	0; 0-0; 0-16	0; 0-0; 0-3	0; 0-0; 0-10*	0; 0-0; 0-6
	Умифе- новир	До	0; 0-4; 0-38	0; 0-0; 0-7,6	0; 0-0; 0-146	0; 0-0; 0-420
		После	0; 0-1; 0-8#	0; 0-0; 0-6	0; 0-0; 0-161	0; 0-4; 0-623

Примечание. Данные в таблице представлены как Ме; 25-й и 75-й процентиля; min-max.

* $p=0,011$, # $p=0,056$, & $p=0,067$ – в сравнении с показателями до лечения (критерий Уилкоксона).

ми только свечи ИФН- $\alpha 2b$ или умифеновир. Так, через 24 ч от начала лечения в группе «ИФН- α : свечи+гель» доля больных, у которых температура тела нормализовалась, превышала в 3 раза таковую в группе «ИФН- α : свечи» ($p=0,014$) и вдвое – в группе «умифеновир» ($p=0,061$; табл. 2).

Не выявлено статистически значимых межгрупповых различий в степени эрадикации возбудителей ОРВИ (см. табл. 2). При этом большинство (62,5%) случаев отсутствия эрадикации отмечено у пациентов с АдВИ вне зависимости от варианта лечения. В течение 3 мес дополнительного наблюдения, которое совпадало с периодом высокой сезонной заболеваемости ОРВИ и гриппом, в группах больных, получавших умифеновир или ректальные свечи с ИФН- $\alpha 2b$, были повторно госпитализированы по поводу ОРИ 4 (13,3%) и 7 (23,3%) человек соответственно. В то же время не зарегистрировано ни одного повторного случая ОРИ, требующего стационарного лечения, у пациентов, получавших комбинацию ректальной и топической форм ИФН- $\alpha 2b$ (см. табл. 2).

Статистически значимых межгрупповых различий по показателям клинического анализа крови и общего анализа мочи до и после проведенного лечения не выявлено.

У большинства больных ОРИ так же, как и у здоровых доноров, исходный уровень ИФН- α в плазме крови был ниже уровня детекции использованной тест-системы (табл. 3). Исключение составляла лишь группа пациентов, которых впоследствии лечили с использованием ИФН- $\alpha 2b$ в свечах. При поступлении у них обнаружена тенденция к повышению концентрации ИФН- α в плазме крови, а после проведенной терапии отмечено статистически значимое снижение уровня этого цитокина.

В других группах больных лечение вызывало лишь тенденцию к снижению концентрации ИФН- α в плазме. Во всех группах пациентов и до, и после проведенной терапии математически подтвержденных отличий уровня этого цитокина от показателей здоровых лиц не выявлено.

Концентрация ИФН- γ в плазме крови, а также спонтанная продукция ИФН- α и ИФН- γ *ex vivo* клетками крови больных ОРИ не отличались от условной нормы и были ниже уровня детекции в большинстве случаев и до, и после лечения вне зависимости от варианта использованных противовирусных препаратов (см. табл. 3).

Во всех группах больных ОРИ до лечения индуцированная выработка ИФН- α *ex vivo* клетками крови не отличалась от таковой у здоровых лиц (см. рис. 1 на цветной вклейке). В результате всех трех вариантов лечения продукция ИФН- α , стимулированная ВБН, снижалась. Множественные и парные сравнения не выявили межгрупповых отличий по этому показателю как до лечения,

так и после его завершения. В целом динамика индуцированной выработки ИФН- α в большей степени зависела от фазы ОРИ, а не от использованного метода противовирусной терапии.

Представлялось целесообразным изучить характер влияния разных вариантов лечения на указанный показатель в зависимости от его исходного уровня. Поскольку медиана и среднее арифметическое продукции ИФН- α , вызванной ВБН, в группе здоровых лиц были близки к 200 пг/мл, это значение использовано как демаркационная линия для кластеризации больных по исходному уровню индуцированной продукции этого цитокина.

У больных с исходно высоким уровнем индуцированной выработки ИФН- α все три варианта лечения сопровождалось примерно двукратным снижением этого показателя (рис. 2). При использовании ректальных свечей с ИФН- $\alpha 2b$ и их комбинации с топической формой этого цитокина продукция ИФН- α *ex vivo* на 6-й день заболевания возвращалась к уровню здоровых лиц, тогда как у пациентов, получавших умифеновир, выявлена тенденция к падению этого показателя ниже условной нормы.

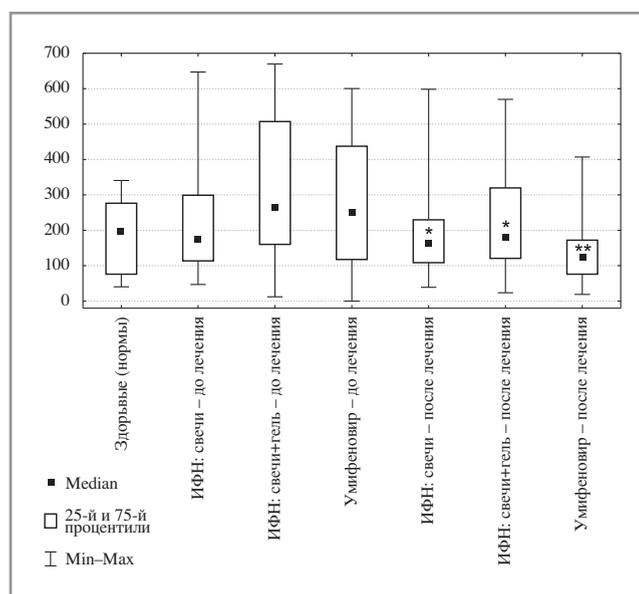


Рис. 2. Изменение индуцированной продукции ИФН- α (в пг/мл) клетками периферической крови больных ОРИ при разных вариантах противовирусного лечения.

* $p<0,05$, ** $p=0,003$ – в сравнении с показателями до лечения (критерий Уилкоксона).

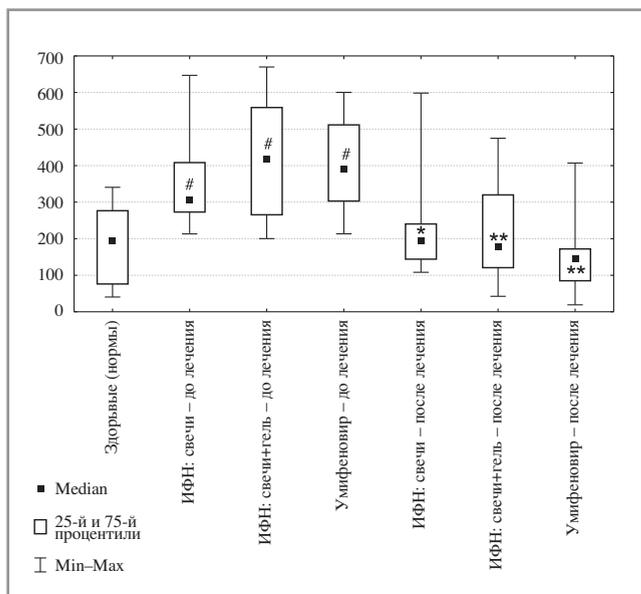


Рис. 3. Изменение индуцированной продукции ИФН- α (в пг/мл) клетками периферической крови больных ОРВИ с исходным уровнем этого показателя выше 200 пг/мл при разных вариантах противовирусного лечения.

[#] $p < 0,05$ – в сравнении с показателями здоровых лиц (критерий Манна–Уитни); * $p = 0,013$, ** $p < 0,001$ – в сравнении с показателями до лечения (критерий Уилкоксона).

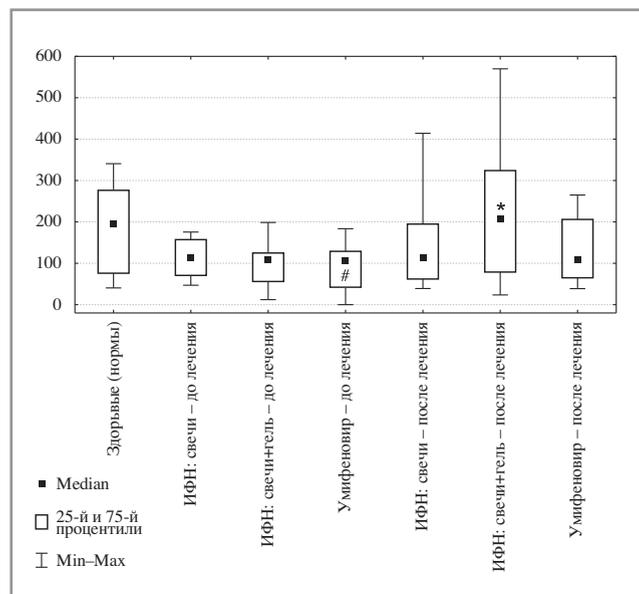


Рис. 4. Изменение индуцированной продукции ИФН- α (в пг/мл) клетками периферической крови больных ОРВИ с исходным уровнем этого показателя ниже 200 пг/мл при разных вариантах противовирусного лечения.

[#] $p = 0,041$ – в сравнении с показателями здоровых лиц (критерий Манна–Уитни); * $p = 0,005$ – в сравнении с показателями до лечения (критерий Уилкоксона).

У больных ОРВИ с исходной продукцией ИФН- α , стимулированной ВВН, *ex vivo* ниже 200 пг/мл после лечения с применением только ректальных свечей с ИФН- $\alpha 2b$ или умифеновира статистически значимые изменения этого показателя не выявлены (рис. 3). Вместе с тем включение в комплексную терапию комбинации ректальной и топической форм ИФН- $\alpha 2b$ сопровождалось двукратным увеличением индуцированной выработки ИФН- α *ex vivo* и полной «нормализацией» этого показателя.

Группы больных оказались исходно гетерогенными по индуцированной продукции ИФН- γ (критерий Краскела–Уоллиса: $p = 0,005$) в связи с тем, что до лечения этот показатель у пациентов, которым потом назначали ИФН- $\alpha 2b$ в ректальных свечах, был статистически значимо ниже, чем в других группах больных и у здоровых лиц (критерии Данна и Манна–Уитни: $p < 0,05$; рис. 4). У пациентов, получавших комбинацию ректальной и топической форм ИФН- $\alpha 2b$, индуцированная продукция ИФН- γ также была ниже условной нормы (рис. 5). В результате применения ректальной формы ИФН- $\alpha 2b$ отмечено математически подтвержденное повышение способности клеток крови к индуцированной продукции ИФН- γ , а после курсового приема умифеновира – тенденция к тому же. Сочетанное применение ректальной и топической формы ИФН- $\alpha 2b$ не оказывало значимого изменения индуцированной продукции ИФН- γ .

В ходе наблюдения за пациентами во всех группах не зарегистрировано ни одного случая непереносимости использованных лекарственных препаратов и нежелательных явлений, связанных с их применением.

Обсуждение

По окончании 5-дневного курса лечения у всех наблюдавшихся пациентов отмечена положительная динамика и регрессия основных клинических признаков ОРВИ, что можно

объяснить не только эффективностью проводимого лечения, но и особенностями дизайна исследования, в которое включали больных только с неосложненными формами заболевания.

Вирусологические и клинические эффекты разных вариантов противовирусной терапии были в целом сопоставимы. Вместе с тем, несмотря на отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в длительности основных проявлений интоксикации и катаральных симптомов, выявлена выраженная тенденция к ускорению регрессии лихорадки и интоксикации у больных, получавших комбинацию ректальной и топической форм ИФН- $\alpha 2b$. Дополнительное интраназальное введение ИФН- $\alpha 2b$ пациентам, получающим этот цитокин в ректальных свечах, существенно увеличивало долю больных с нормальной температурой тела уже на второй день лечения.

Сочетанное применение назальной и ректальной форм ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами, но не лечение референс-препаратом (умифеновиром), более эффективно предотвращало повторные госпитализации по поводу ОРВИ в течение 3-месячного наблюдения, чем терапия только ректальными свечами с ИФН- $\alpha 2b$ и антиоксидантами.

Эти данные интересны в контексте дискуссии о принципиальной целесообразности применения препаратов рекомбинантного ИФН- α при ОРВИ. Скептики в качестве одного из контраргументов приводят данные о том, что использование различных лекарственных форм рекомбинантного ИФН I типа потенциально может ослабить эффективность собственного интерферонового ответа при повторных вирусных инфекциях в результате индукции нейтрализующих антител к этому цитокину [6]. В задачу настоящего исследования не входило определение выработки таких антител; более того, этот феномен в большей степени характерен для случаев пролонгированного и инъекционного применения ИФН-содержащих препаратов. Однако выявленный факт снижения частоты повторных ОРВИ в результате комбинированного

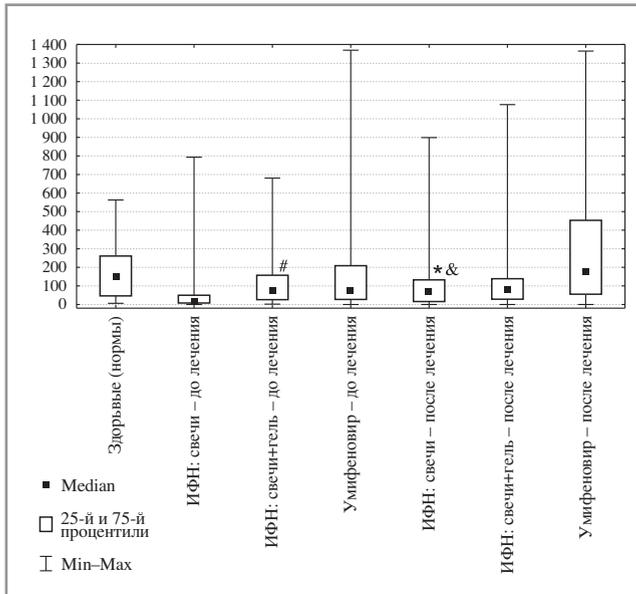


Рис. 5. Изменение индуцированной продукции ИФН- γ (в пг/мл) клетками периферической крови больных ОРВИ при разных вариантах противовирусного лечения.

[#] $p < 0,05$ – в сравнении с показателями здоровых лиц (критерий Манна–Уитни); ^{*} $p = 0,005$ – в сравнении с показателями до лечения (критерий Уилкоксона); [&] $p = 0,027$ – в сравнении с показателями больных ОРВИ, получавших лечение умифеновиром (критерий Манна–Уитни).

применения рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ позволяет усомниться в клинической значимости указанного лабораторного феномена по крайней мере при использовании коротких курсов ректальных и назальных форм этого цитокина.

Противники применения препаратов рекомбинантного ИФН- α и лекарственных средств, которые индуцируют продукцию этого цитокина, часто заостряют внимание на то, что сами возбудители ОРВИ являются мощными триггерами выработки ИФН I и III типа, а также некоторых других провоспалительных цитокинов. По их мнению, это делает назначение препаратов, содержащих ИФН- α или стимулирующих его выработку, необоснованным. В настоящей работе, несмотря на первичное взятие биологических образцов для иммунологических исследований не позже 48 ч от

дебюта заболевания, не установлено существенного повышения уровня системно циркулирующего ИФН- α в ранние фазы ОРВИ. Это можно объяснить известной способностью многих респираторных вирусов не только вызывать выработку ИФН- α , но и подавлять продукцию этого цитокина и индуцируемых им виростатических сигналов [7].

Все варианты противовирусной терапии корректировали индуцированную продукцию ИФН- α клетками крови *ex vivo* в подгруппах с исходным высоким уровнем этого показателя (>200 пг/мл). Однако при исходно низких значениях этой переменной (<200 пг/мл) только комбинация ректальной и топической форм ИФН- $\alpha 2b$ вызвала полную нормализацию индуцированной выработки ИФН- α , отражающей функциональные резервы врожденного противовирусного ответа.

Заключение

Математически подтвержденных отличий между группами больных, получающих разные варианты противовирусной терапии, по эрадикации возбудителей ОРВИ и продолжительности основных клинических проявлений заболевания не установлено. Однако при дополнительном интраназальном введении ИФН- $\alpha 2b$ в форме геля больным неосложненными формами ОРВИ, получающим ректальную форму этого цитокина, выявлена выраженная тенденция к ускорению регрессии интоксикации и лихорадки.

Пятидневный курс лечения ОРВИ с использованием комбинации ректальной и топической форм ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами более эффективно, чем 5-дневный курс противовирусной терапии только ректальными свечами с ИФН- $\alpha 2b$ и антиоксидантами, предотвращал повторные госпитализации по поводу ОРВИ в период высокой сезонной заболеваемости ОРВИ и гриппом.

Комбинированное применение ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами вызывало наиболее полную коррекцию индуцированной выработки ИФН- α клетками крови *ex vivo* при ее исходном отклонении от условной нормы в сравнении с другими вариантами противовирусной терапии.

Полученные данные требуют проверки в исследованиях с большим числом больных в разных возрастных группах, но в целом указывают на целесообразность применения комбинации ректальной и топической форм ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами в лечении неосложненных форм ОРВИ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Селькова Е.П., Калюжин О.В. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу. Москва: Медицинское информационное агентство, 2015 [Selkova EP, Kalyuzhin OV. ORVI i gripp. V pomoshch' praktikuyushchemu vrachu. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2015 (In Russ.)].
2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005 [Ershov FI, Kiselev OI. Interferony i ih induktory (ot molekul do lekarstv). Moscow: GEOTAR-Media, 2005 (In Russ.)].
3. Акимкин В.Г., Коротченко С.И., Шевцов В.А., Волгин А.Р., Салмина Т.А., Калабухова Л.Ю., Малиновская В.В., Гатич Р.З., Семенов Т.А., Гусева Т.С., Паршина О.В., Дмитриева Е.В. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата виферон, гель для профилактики гриппа и других респираторных инфекций в организованных воинских коллективах. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2011;1:28-36. Ссылка активна на 17.06.2018 [Akimkin VG, Korotchenko SI, Shevtsov VA, Volgin AR, Salmina TA, Kalabukhova LY, Malinovskaya VV, Gatchich RZ, Semenenko TA, Guseva TS, Parshina OV, Dmitrieva EV. Epidemiological and immunological efficacy of the use of the drug viferon gel for the prevention of influenza and other respiratory infections in organized military units. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2011;1:28-36. Accessed June 17, 2018 (In Russ.)]. <https://epidemiology-journal.ru/archive/article/11365>
4. Горелов А. В., Грачева Н. М., Феклисова Л. В., Погорелова О. О. Результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности препаратов интерферона-альфа в суппозиториях у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями. *Инфекционные болезни*. 2009;3:40-7. Ссылка активна на 17.06.2018 [Gorelov AV, Gracheva NM, Feklisova LV, Pogorelova OO. Results of a comparative study of the efficacy and safety of interferon-alpha preparations in suppositories in children with acute respiratory viral infections. *Infektsionnye bolezni*. 2009;3:40-7. Accessed June 17, 2018 (In Russ.)]. <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2009/tom-7-nomer-3/10471>

5. Захарова И.Н., Малиновская В.В., Торшхоева Л.Б., Коронд Н.В., Мозжухина М.В., Лагадзе И.Б. Применение рекомбинантного альфа-2В-интерферона (ВИФЕРОН®) при острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;3:6-16. Ссылка активна на 17.06.2018 [Zakharova IN, Malinovskaya VV, Torshkhoyeva LB, Koroid NV, Mozhukhina MV, Lagadze IB. Application of recombinant alpha-2B-interferon (VIFERON®) for treatment of acute respiratory infections in infants. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;3:6-16. Accessed June 17, 2018 (In Russ.)]. <http://umedp.ru/upload/iblock/04c/04c7bc47ecff02912f52b34a34bd601c.pdf>
6. Noronha A. Neutralizing antibodies to interferon. *Neurology*. 2007;68(12):16-22. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277705.63813.84>
7. Garcia-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses. *Virus Res*. 2011;162(1-2):12-8. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.10.017>

Поступила 20.06.2018