

5. Шелкунов С. Н. Разработка вакцин против вируса иммунодефицита человека // Соросов. образоват. журн. — 2001. — Т. 7, № 10. — С. 26—32.
6. Blin N., Stafford D. W. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes // Nucl. Acid Res. — 1976. — Vol. 3. — P. 2303—2308.
7. Fyfe G., Fisher R. I., Rosenberg S. A. et al. Results of treatment 255 patients with metastatic RCC who received high dose recombinant interleukin-2 therapy // J. Clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13. — P. 688—696.
8. Gold P. J., Thomson J. A., Markowitz D. R. et al. Metastatic renal cell carcinoma: long-term survival after therapy with high-dose continuous-infusion interleukin-2 // Cancer J. Sci. — 1997. — Vol. 3. — P. 85—91.
9. Hoffman D. M., Figlin R. A. Intratumoral interleukin 2 for renal-cell carcinoma by direct gene transfer of a plasmid DNA/DMRIE/DOPE lipid complex // Wld J. Urol. — 2000. — Vol. 18. — P. 152—156.
10. Hunger R. E., Brand C. U., Streit M. et al. Successful induction of immune responses against mutant ras in melanoma patients using intradermal injection of peptides and GM-CSF as adjuvant // Exp. Dermatol. — 2001. — Vol. 10, N 3. — P. 161—167.
11. Korneeva M. N., Novokhatskii A. S., Grebenyuk V. N., Kerimov S. G. Use of the lymphocyte blast transformation reaction to assess the state of cellular immunity // Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny. — 1989. — Vol. 107, N 4. — P. 469—471.
12. Sambrook J., Fritsch E. F., Maniatis T. Molecular cloning. — 2nd Ed. — New York, 1989.

Поступила 18.12.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615:373:578.245].015.2:615.281.8].03:616.921.5-053.8].036.8

Л. В. Колобухина, В. В. Малиновская, Р. З. Гатич, Л. Н. Меркулова, Е. И. Бурцева, Е. И. Исаева,  
О. В. Паршина, Т. С. Гусева, Т. Г. Орлова, Ф. В. Воронина

## Оценка эффективности виферона и арбидола при гриппе у взрослых

ГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, ГУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, Москва

Оценена терапевтическая эффективность виферона (рекомбинантного  $\alpha$ -2 $\beta$ -ИФН) в двойном слепом контролируемом исследовании с использованием препарата сравнения арбидола у больных с лабораторно подтвержденным гриппом. Виферон и арбидол в первые 24—36 ч болезни сокращают продолжительность лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов и заболевания в целом. Показан иммунокорригирующий эффект препаратов.

Ключевые слова: *грипп, виферон, арбидол, эффективность, иммунокоррекция*

The therapeutic efficacy of wiferon (recombinant  $\alpha_2\beta$ -interferon) versus arbidol was studied in a double-blind controlled study in patients with laboratory verified influenza. Within the first 24-36 hours after the onset of the disease, wiferon and arbidol reduced the duration of fever, intoxication, and the catarrhal symptoms of the disease as a whole. The agents were shown to have an immunomodulating effect.

Key words: *influenza, wiferon, arbidol, efficacy, immunomodulation*

Рациональная и безопасная терапия гриппа — серьезная проблема для инфекционистов всего мира, особенно в условиях сложной эпидемиологической ситуации из-за гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа птиц А (H5N1) и сопровождающейся высокой смертностью. В настоящее время основными лекарственными средствами этиотропной терапии гриппа остаются химиопрепараты адамантанового ряда и ингибиторы нейраминидазы. Ремантадин активен только в отношении вируса гриппа А. К тому же в последние 10 лет резистентность вируса гриппа А к ремантадину значительно возросла, что еще более снизило его эффективность при лечении гриппа.

В связи с этим несомненно актуальной является проблема усовершенствования методов лечения гриппа. В России в настоящее время при гриппе и респираторных вирусных заболеваниях негриппозной этиологии широко применяется арбидол, оказывающий противовирусное и интерферониндуцирующее действие [2].

В последние годы клиницисты уделяют повышенное внимание изучению эффективности препаратов интерферона (ИФН) и индукторов его синтеза при острых респираторных вирусных инфекциях [3]. Широкое применение получили рекомбинантные препараты ИФН, полученные генно-инженерным путем. Одним из них является  $\alpha$ -2 $\beta$ -ИФН (виферон), оказывающий противовирусное и иммуномодулирующее действие [6, 7].

Проведенные в России клинические исследования по изучению эффективности виферона в педиатрической и акушерской практике свидетельствуют о его высоком лечебном эффекте при инфекционных заболеваниях [5, 9, 10].

Цель данной работы — оценка эффективности виферона и арбидола при гриппе у взрослых в сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании.

### Материалы и методы

**Характеристика больных.** Наблюдали 105 больных в возрасте от 18 до 60 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом гриппа, поступивших в инфекционную клиническую больницу № 1 Москвы с температурной тела 38°C и выше в период эпидемических сезонов 2001—2004 гг.

Пациентов рандомизировали в 3 группы: больные 1-й и 2-й групп получали суппозитории для ректального применения, имевшие одинаковый внешний вид, — виферон 500 000 МЕ ( $n = 35$ ) и плацебо ( $n = 30$ ) соответственно 2 раза в сутки. Группу сравнения составили 40 человек, получавших арбидол по 0,2 г 4 раза в сутки. Курс лечения — 5 дней.

Терапию начинали не позднее 36 ч с момента появления первых симптомов болезни. С целью облегчения головной боли, ринита, кашля пациентам назначали парацетамол или другие симптома-

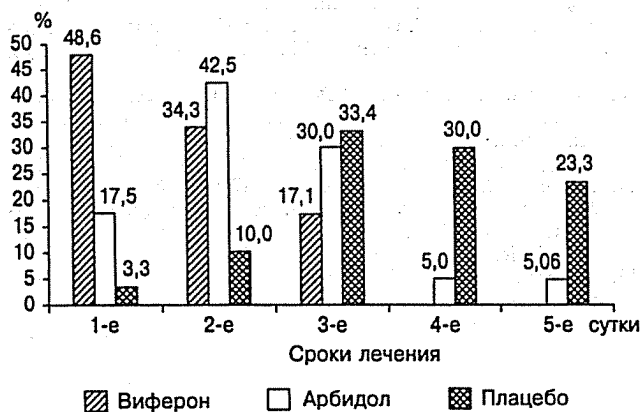


Рис. 1. Сроки нормализации температуры у больных гриппом при лечении вифероном и арбидолом.

По оси ординат — количество больных (в %), по оси абсцисс — продолжительность лечения.

тические препараты, применение которых фиксировали в индивидуальной регистрационной карте (ИРК). Все больные дали письменное согласие на участие в исследовании.

Осмотр пациентов с оценкой тяжести основных симптомов болезни проводили ежедневно, начиная с 1-го дня лечения, результаты заносили в ИРК больного.

**Лабораторные методы.** Изоляцию вирусов гриппа проводили в культуре клеток МДСК с последующим типированием с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА) со специфическими иммунными сыворотками к эталонным вариантам вирусов гриппа: А/Фуцзянь/411/2002 (H3N2), А/Панама/2007/99 (H3N2), А/Москва/101/99 (H3N2), А/Новая Каледония/20/90 (H1N1), В/Сычуань/379/99, В/Гонконг/22/01 по стандартной методике.

Образцы сыворотки для определения титров антител к вирусу гриппа РТГА брали при поступлении и на 7–10-й день болезни. РТГА ставили по общепринятой методике с использованием антигенов вышеперечисленных вирусов гриппа [4]. Серопозитивным считали нарастание титра типоспецифических антител в 4 раза и более во 2-й сыворотке по сравнению с исходным уровнем.

Определение показателей ИФН-статуса проводили в пробах цельной гепаринизированной крови до начала лечения, через 48 ч и после курса приема препарата. ИФН-статус включал определение титров сывороточного ИФН, спонтанно продуцируемого ИФН лейкоцитами крови *in vitro*, титров  $\alpha$ -ИФН и  $\gamma$ -ИФН, индуцируемых *in vitro* вирусом болезни Ньюкасла, штамм Канзас, и фитогемагглютинином ("Difco", США) [1].

Показатели клеточного иммунитета определяли с помощью моноклональных антител к антигенам лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD20 производства "Сорбент" (Россия). Для определения количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) использовали метод преципитации с полиэтиленгликолем [8].

**Статистический анализ.** Статистическую обработку межгрупповых различий проводили с помощью программы Statistica for Windows с использованием непараметрических критериев (Манна-Уитни, Уилкоксона), сравнение частотных характеристик — с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой

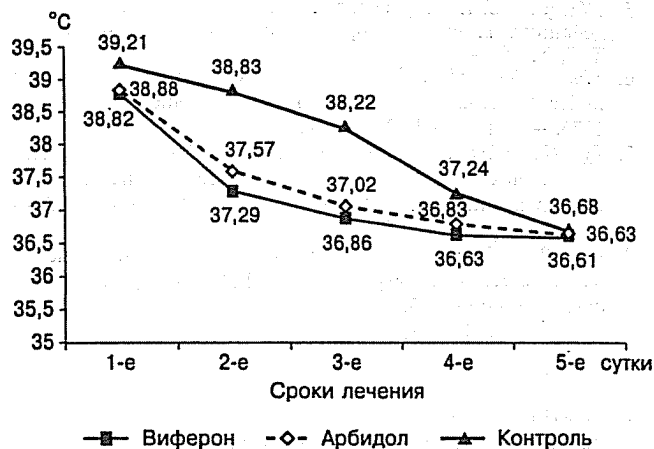


Рис. 2. Средняя максимальная температура у больных гриппом, принимавшим арбидол и виферон, в динамике болезни.

По оси ординат — температура тела, по оси абсцисс — продолжительность лечения.

Йетса. Статистическим достоверными различия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

По демографическим данным и клинической характеристике (частота симптомов) сравниваемые группы были статистически сопоставимы. Среди пациентов преобладали лица молодого возраста, что обусловлено включением в испытание больных без сопутствующих хронических заболеваний.

У 21 (12,8%) пациента из носоглоточного отделяемого выделены штаммы вирусов гриппа, подобные эталонным: А/Новая Каледония/20/99 (H1N1), А/Фуцзянь/411/2002 (H3N2), А/Москва/10/99 (H3N2) и В/Гонконг/330/200. У остальных пациентов грипп был подтвержден серологически.

Критериями эффективности препаратов служили сроки нормализации температуры, исчезновение токсикоза и катаральных симптомов.

При лечении вифероном и арбидолом отмечена достоверно более быстрая нормализация температуры, обратная динамика симптомов токсикоза (головная боль, головокружение, слабость) и катаральных явлений. Через 24 ч терапии температура снизилась до нормальной у 48,6% больных, получавших виферон, у 17,5% пациентов, получавших арбидол, у 3,3% — в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), через 48 ч — у 83,9, 60,0 и 13,3% больных соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Лечебный эффект виферона и арбидола подтвержден статистически достоверным снижением средней максимальной температуры на 2-е и 3-

Таблица 1

Средняя продолжительность (в сут) основных симптомов гриппа у больных при лечении вифероном и арбидолом ( $M \pm m$ )

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

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

Показатели ИФН- и иммунного статуса в группе больных гриппом, принимавших арбидол и виферон в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Показатели ИФН-статуса	Виферон		Плацебо		Арбидол	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
$\alpha$ -ИФН	436,4 $\pm$ 48,7	201,5 $\pm$ 51,1*	411,4 $\pm$ 52,3	248,6 $\pm$ 117,1*	485,5 $\pm$ 61,9	222,8 $\pm$ 60,5*
$\gamma$ -ИФН	93,3 $\pm$ 21,9	240 $\pm$ 40,9*	88,4 $\pm$ 26,4	61,4 $\pm$ 30,7	82,2 $\pm$ 46,4	126,7 $\pm$ 51,4
Сывороточный ИФН	53,3 $\pm$ 5,0	61,3 $\pm$ 5,9	64,0 $\pm$ 13,4	35,6 $\pm$ 12,3*	54,1 $\pm$ 5,7	36,8 $\pm$ 8,9*
Спонтанный ИФН	10,0 $\pm$ 1,9	46,9 $\pm$ 5,5*	17,3 $\pm$ 4,9	23,3 $\pm$ 6,2	12,2 $\pm$ 1,4	28,4 $\pm$ 8,1*
CD3	18,5 $\pm$ 3,1	4,3 $\pm$ 0,7*	9,3 $\pm$ 3,4	4,7 $\pm$ 1,7*	18,0 $\pm$ 3,7	4,2 $\pm$ 0,4*
CD4	10,7 $\pm$ 3,1	3,7 $\pm$ 0,5*	9,6 $\pm$ 4,4	4,8 $\pm$ 2,2*	14,7 $\pm$ 8,1	4,3 $\pm$ 0,7*
CD4/CD8	48,74 $\pm$ 0,99	73,63 $\pm$ 1,52*	49,14 $\pm$ 1,31	50,85 $\pm$ 1,47	41,82 $\pm$ 1,1	57,82 $\pm$ 1,47*
Фагоцитирующие нейтрофилы	38,19 $\pm$ 0,71	58,82 $\pm$ 1,38*	37,14 $\pm$ 1,3	41,07 $\pm$ 1,57	31,24 $\pm$ 1,09	50,0 $\pm$ 1,39*
ЦИК	3,54 $\pm$ 0,14	4,59 $\pm$ 0,28*	3,09 $\pm$ 0,11	4,11 $\pm$ 0,16*	2,94 $\pm$ 0,13	5,01 $\pm$ 0,14*
	38,55 $\pm$ 0,82	45,08 $\pm$ 0,71*	40,0 $\pm$ 0	44,7 $\pm$ 0,29*	37,08 $\pm$ 0,94	39,85 $\pm$ 1,04
	50,30 $\pm$ 3,0	36,48 $\pm$ 2,86*	64,29 $\pm$ 5,50	49,36 $\pm$ 4,68*	61,60 $\pm$ 2,54	34,76 $\pm$ 1,77*

Примечание. \* — непараметрический критерий Уилкоксона. ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.

сутки лечения по сравнению с контрольной группой (рис. 2).

Средняя продолжительность лихорадки, головной боли, головокружения, сроки обратной динамики катаральных симптомов были достоверно короче при лечении вифероном и арбидолом, чем в контрольной группе (табл. 1).

У 72 больных гриппом провели мониторинг ИФН-статуса в динамике лечения. Средние значения показателей оценивали в первые 24–36 ч болезни и после завершения курса лечения (6–7-й день наблюдения). При исследовании показателей ИФН-статуса на момент включения в исследование выявлено снижение титров индуцированных  $\alpha$ -ИФН у 34,7% (84,56  $\pm$  12,46 ед/мл) и  $\gamma$ -ИФН у 30,6% больных (10,12  $\pm$  1,29 ед/мл). У 36,1% пациентов имела место адекватная вирусной инфекции способность лейкоцитов крови к спонтанной продукции ИФН (16,53  $\pm$  2,17 ед/мл), в то время как у 53,9% больных ИФН в сыворотке определялся в титре 4 ед/мл, т. е. практически отсутствовала способность лейкоцитов крови к спонтанной продукции ИФН, что, вероятно, связано с низкой иммунологической резистентностью этой группы обследованных.

Результаты исследования позволяют считать, что виферон оказывает более четкое в сравнении с арбидолом корригирующее действие на ИФН-статус (табл. 2).

Оценка данных системы иммунитета, проведенная по тестам 1-го уровня, свидетельствует о Т-клеточной супрессии в первые 24–36 ч болезни (см. табл. 2). Как видно из табл. 2, виферон и арбидол оказывают иммунокорригирующее действие: достоверно повышают средние показатели лимфоцитов CD3, CD4, коэффициент CD4/CD8, усиливают фагоцитирующую активность лимфоцитов и элиминацию ЦИК.

Таким образом, результаты данной работы свидетельствуют о том, что виферон и арбидол являются эффективными препаратами для лечения гриппа у взрослых. Лечение, начатое в первые 24–36 ч от появления симптомов болезни, приводит к более быстрой нормализации температуры, сокращению продолжительности и тяжести основных симптомов интоксикации, катаральных явлений и заболевания в целом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Григорян С. С., Иванова А. М., Прицкер А. Д., Ершов Ф. И. Определение интерфероновидного статуса в цельной крови у людей при массовых исследованиях: Метод. рекомендация. — М., 1989.
2. Гуськова Т. А., Глушков Р. Г. Арбидол — иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант. — М., 1999.
3. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М., 2005.
4. Игнатъева Т. В., Трушинская Г. И., Исаева Е. И. Идентификация вируса гриппа А методом твердофазного радиоиммунологического анализа // Вопр. вирусол. — 1985. — № 1. — С. 53–57.
5. Колобухина Л. В., Гатич Р. З., Меркулова Л. Н. и др. Комплексное лечение ОРВИ, осложненных ангиной // Лечащий врач. — 2003. — № 1. — С. 24–26.
6. Малиновская В. В., Ершов Ф. И. Итоги и перспективы применения препаратов интерферона в инфекционной педиатрической практике // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 7. — С. 32–36.
7. Малиновская В. В. Виферон — новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат // Лечащий врач. — 1998. — № 1. — С. 32–37.
8. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследований в клинике. — М., 1980.
9. Нестерова И. В., Малиновская В. В., Тараканов В. А., Ковалева С. В. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения детей и взрослых. — М., 2004.
10. Учайкин В. Ф., Чередищенко Т. В., Чаплыгина Г. В., Ковалев О. Б. Эффективность виферона при хроническом гепатите С у детей // Доктор. — 2004. — С. 47–50.

Поступила 25.01.07