

УДК: 616. 211-002. 1+616. 321-002]:615. 37

**СОВРЕМЕННЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ  
В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ НАЗОФАРИНГИТОВ****Е. Л. Савлевич, Х. Т. Абдулкеримов, А. С. Симбирцев, О. Б. Бродовская****CURRENT IMMUNOMODULATORS FOR TREATMENT OF ARVI****E. L. Savlevich, A. S. Simbircev, H. T. Abdulkerimov, O. B. Brodovskaya***МУ Центральная городская больница №40, г. Екатеринбург**(Главный врач – А. И. Степанов)**ФГУП Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России, г. Санкт-Петербург**(Директор – докт. мед. наук В. П. Добрица)**ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург**(Зав. каф. оториноларингологии – проф. Х. Т. Абдулкеримов)**ГУЗ Свердловская областная больница №1, г. Екатеринбург**(Главный врач – проф. Ф. И. Бадаев)*

*Респираторные вирусные инфекции являются наиболее часто встречаемой патологией у детей и взрослых. В лечении ОРВИ применение препаратов интерферона- $\zeta$  является наиболее оптимальным. Использование аэрозольной формы интерферон  $\zeta 2b$  приводило к достоверному регрессированию клинических проявлений. Препарат уменьшал продолжительность интоксикационного и катарального синдромов. Полученные результаты указывают на возможность включения интерферона-альфа2б в арсенал лекарственных препаратов в лечении больных с острым назофарингитом.*

**Ключевые слова:** интерферон, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ).

**Библиография:** 14 источников.

*Respiratory viral infections are the most common pathology among children and adults. Administration of interferons is the most optimal way of treatment of acute respiratory virus infection (ARVI). The use of aerosol form interferon resulted in evident regression of the clinical manifestations (symptoms). The drug shortened duration of intoxication and catarrhal syndrome. Obtained results showed that interal can be used in treatment of patients with ARVI.*

**Key words:** interferon, acute respiratory virus infection (ARVI),

**Bibliography:** 14 sources.

В настоящее время респираторные вирусные инфекции занимают одно из лидирующих позиций среди детского и взрослого населения по обращаемости за врачебной помощью, временной утрате трудоспособности, количеству потребляемых лекарств за период обострения [3; 11]

Несмотря на многообразие лекарственных средств, грипп и ОРВИ остаются практически неконтролируемыми заболеваниями из-за высокой изменчивости антигенной структуры, вирулентности циркулирующих вирусов и быстро развивающейся резистентности вирусов к применяемым препаратам [10].

В природе существует универсальный механизм врожденного иммунитета, где важную роль выполняет интерферон I типа (ИФН), который начинает вырабатываться в ответ на проникновение в организм возбудителей инфекции и блокирует размножение большинства видов вирусов [9; 14]. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время в человеческой популяции отмечается постоянно углубляющийся дефицит системы ИФН [1; 2;5].

Не смотря на наличие различных препаратов и схем лечения, наиболее оптимальным вариантом терапии острого назофарингита (ОНФ) остается использование препаратов интерферона. Эти средства безопасны, в отличие от химиопрепаратов, и так не истощают иммунную систему, как индукторы интерферона.



Интерферон существует в виде мазей, капель, свечей, инъекций. В виду того, что при парентеральном применении происходит преимущественное воздействие ни системный иммунитет и практически не меняется иммунный аппарат слизистых оболочек, от функционирования которых и зависит элиминация возбудителя из очага воспаления, наиболее целесообразны препараты топического действия [7].

К представителям этой группы относится рекомбинантный интерферон  $\zeta 2b$ , который идентичен человеческому лейкоцитарному интерферону альфа-2. Форма выпуска – аэрозольный баллон с клапаном дозирующего действия, в одной дозе содержится 100 000 МЕ.

**Цель исследования** – изучение возможности применения аэрозольной формы интерферона-альфа2бэ в терапии ОНФ у взрослых.

**Пациенты и методы.** Под нашим наблюдением находились 62 пациента с ОНФ (27 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст  $41,1 \pm 13,7$ ) в эпидемические сезоны 2007–2009 гг.

При проведении настоящего исследования учитывались следующие критерии включения: больные с диагнозом ОНФ в остром периоде болезни (на 1–2 день от начала заболевания), средней степени тяжести, отсутствие осложнений, оформление листа информированного добровольного согласия пациента на участие в клинических испытаниях.

Критериями исключения из исследования являлись: отказ пациентов от участия в клиническом испытании, возраст менее 18 лет, больные с тяжелыми и осложненными формами ОРВИ, сопутствующими заболеваниями печени, почек, сердечно-сосудистой системы в стадии суб- и декомпенсации, онкологическими заболеваниями, беременность, аллергия на лекарственные препараты, лечение иммуномодулирующими препаратами в сроки менее 3 месяцев до включения пациента в клинические исследования.

Диагноз ставился на основании комплексного клинико-anamnestического обследования, включая эпидемические (эпидемиологическая вспышка, семейные очаги, контакт с больными ОРВИ) данные, тщательный сбор анамнеза на предмет отсутствия хронической патологии ЛОР-органов в виде хронических аллергических реакций на лекарственные препараты, данных ЛОР-осмотра.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первую составили 30 больных ОНФ, получавших интерферон-альфа2бэ в аэрозольной форме. Больные второй группы (32 человека) получали стандартную симптоматическую терапию. Для оценки эффективности использованного нами препарата интерферон-альфа2бэ и традиционного лечения проводилось клинико-инструментальное обследование больных с первого по пятый день.

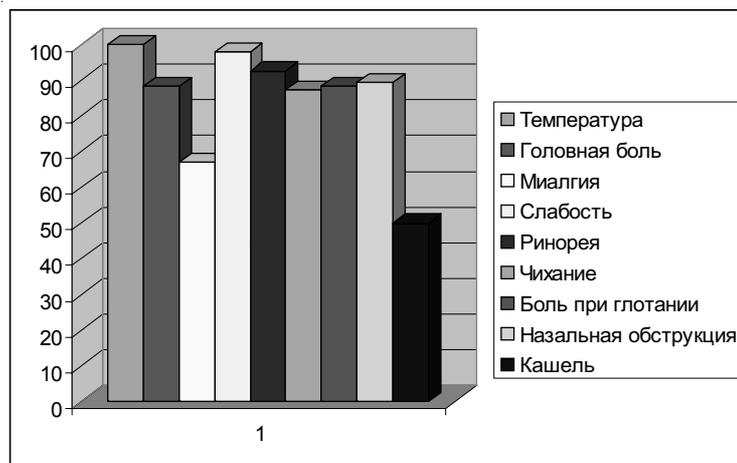
Всем пациентам был предписан постельный режим, витаминизированная диета, обильное теплое питье.

Пациентам первой группы назначался интерферон-альфа2бэ в виде монотерапии, путь введения – интраназальный, по схеме, рекомендуемой производителями препарата – по 1 дозе в каждую половину носа через каждые 2 часа первые два дня от начала заболевания, с последующим введением 3 раза в день на третий и четвертый день заболевания. Контроль эффективности лечения включал ежедневный осмотр больных, измерение температуры тела, общие лабораторные анализы с отражением объективного состояния и субъективных данных в индивидуальной карте пациента. Степень проявления клинических симптомов проводилась в соответствии с разработанной нами формой анкетирования с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) с выраженностью симптомов от 0 до 3 баллов [13]. Оценка клинической эффективности исследуемого препарата осуществлялась на основании динамики наступления субъективного (исчезновения жалоб на недомогание, слабость, головной боли) и объективного улучшения (нормализация температуры, исчезновения катарального синдрома, определяемого при эндовидеоскопическом исследовании ЛОР-органов) улучшения состояния больных, отсутствия осложнений.

### Результаты

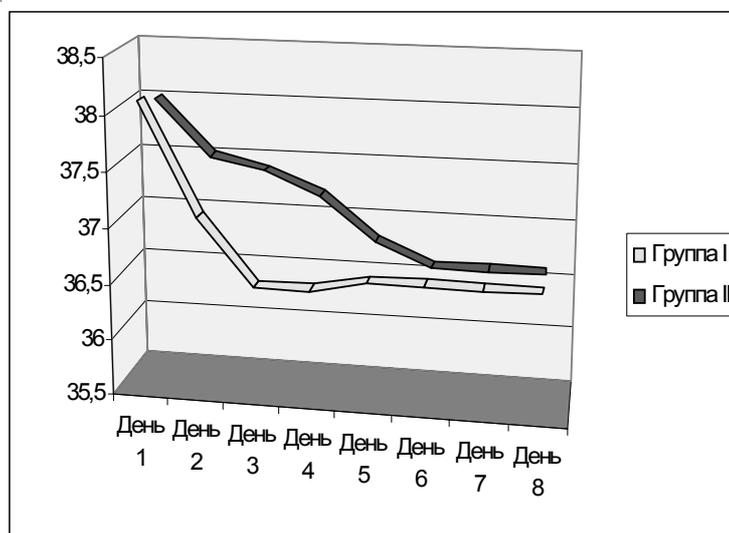
Изучение клинической активности интерферона-альфа2бэ выявило достоверное влияние препарата на основные проявления болезни – лихорадку, интоксикацию и респираторный синдром.

По нашим данным, в день обращения у большинства пациентов наблюдалась классическая картина ОНФ. Частота встречаемости симптомов представлена на рисунке 1.



**Рис. 1.** Наиболее часто встречаемые симптомы ОРВИ в день обращения.

Наиболее значимым проявлением заболевания была лихорадка (у более 40% пациентов подъемы температуры достигали  $38,1-40,1^{\circ}\text{C}$ ). Лечение рекомбинантным интерфероном- $\zeta 2b$  привело к нормализации температуры на 3 сутки у 90% пациентов, по сравнению с контрольной группой, у которых полное купирование лихорадки наблюдалось на четвертые–шестые (рис. 2). Такой обрывающий эффект можно объяснить противовирусным действием препарата, что согласуется и с данными литературами [5;12].



**Рис. 2.** Температура тела у наших больных в динамике.

Этот механизм терапевтического действия интерферона-альфа $2b$  реализуется, по-видимому, также в тенденции к сокращению сроков исчезновения интоксикации, что проявлялось исчезновением жалоб на головную боль уже к третьему дню заболевания у 80%. При традиционном лечении жалобы на головную боль сохранялись на протяжении всего периода наблюдения с тенденцией к уменьшению их интенсивности на восьмой день (15,6% человек). Боль в мышцах, суставах в первой группе в среднем регрессировала на вторые сутки, а слабость на четвертые.



У пациентов второй группы миалгия, артралгия исчезала на четвертые–шестые сутки (62,5% и 100% соответственно), слабость сохранялась у 40,6% пациентов на восьмой день наблюдения.

Клинические проявления и данные объективного осмотра подразделялись в зависимости от преимущественной локализации процесса. Учитывались признаки воспаления глотки (гиперемия слизистой оболочки задней стенки глотки, гиперемия миндалин и небных дужек) и носа (гиперемия и инфильтрация слизистой оболочки, состояние носовых раковин, характер выделений из носа, выраженность заложенности носа с обеих сторон, сохранность обоняния).

Выраженность воспалительных изменений и суммарная оценка тяжести перед началом лечения были практически одинаковы в обеих группах. Использование интерферона-альфа2бэ привело к более раннему исчезновению катарального синдрома. Если в первые сутки выделения из носа отмечались у 90,6% больных, на третий день около 70% случаев они исчезали, с полным отсутствием данного симптома на пятый день (100%). Заложенность носа в данной группе в 83,3% случаях прошла на пятый и полностью в 100% случаях на шестой день заболевания, что свидетельствует о прекращении воспаления слизистой оболочки носа. При традиционной терапии ринорея в среднем прекращалась на седьмые сутки (65,6% человек), в 25% случаях ринорея сохранялась на восьмой день наблюдения, жалоба на затруднение носового дыхания отмечалась в течение всего периода наблюдения.

Объективные клинические проявления фарингита в группе пациентов, получавших интерферон-альфа2бэ, исчезли на третий день (76,7%), на четвертый день боль при глотании отмечали 6,7% пациентов. На пятые сутки наблюдения в 100% случаях этот признак отсутствовал. При традиционном лечении в 68,7% случаях боль при глотании присутствовала до пятого дня. На шестые сутки данная жалоба наблюдалась в 46,8%, на восьмые – в 12,5% (рис. 3).

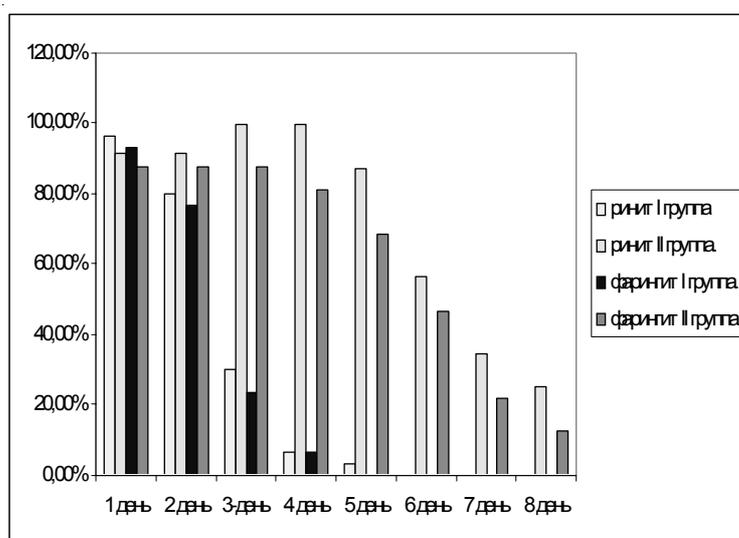


Рис. 3. Динамика клинических симптомов в основной и контрольной группах.

### Обсуждения

Осложнений со стороны дыхательных путей и ЛОР-органов в первой группе не наблюдалось. Кроме того, ни у одного пациента, принимавшего интерферон-альфа2бэ, не было зарегистрировано патологических изменений в гемограмме. Препарат переносился пациентами хорошо, побочных явлений и аллергических реакций, связанных с применением данного лекарственного вещества, не наблюдалось.

Одним из основных показателей эффективности лечения является длительность заболевания. Лечение ОНФ рекомбинантным интерфероном- $\zeta$  2b позволило сократить продолжительность заболевания до 4 (4–5) дней, по сравнению с контрольной группой, в которой выздоровление наступало на восьмые сутки ( $p < 0,01$ ).

Изучение динамики индекса тяжести (ИТ) у больных, вошедших в исследование, показало значительное различие использованных схем. Иммунотерапия указанным выше препаратом приводила ИТ к нулевой отметке на пятые сутки лечения. У пациентов, получавших симптоматическое лечение, этот показатель на восьмой день составлял 0,33 (0,11; 0,55), что свидетельствовало о продолжении заболевания у этой категории больных.

В целом наблюдалась выраженная тенденция к ускорению купирования всех основных симптомов ОНФ, что согласуется с данными других авторов об эффективности применения препаратов ИНФ при ОРВИ [4; 6; 8].

У большинства больных (80%), получавших интерферон-альфа2бэ, длительность нетрудоспособности сократилась на 1–3 дня, что имело существенный экономический эффект.

#### **Выводы:**

1. *Аэрозольная форма интерферона-альфа2бэ может быть использована для профилактики и терапии острого назофарингита и гриппа, особенно в период эпидемий.*
2. *Топическое применение интерферона-α2b обладает рядом преимуществ в виде удобной формы выпуска, действия в месте входных ворот инфекции, отсутствия возможной опасности заражения гематогенными инфекциями, возникающей при введении природных интерферонов.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беседнова Н. Н., Леонова Г. Н., Запорожец Т. С. Иммунокорректоры в комплексном лечении вирусных инфекций // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2006; 3: 111–7.
2. Волков А. Г., Трофименко С. Л. Клинические проявления вторичного иммунодефицита при заболеваниях ЛОР органов. Элиста: Джангар; 2007 – 174 с.
3. Дворецкий Л. И., Полевщиков А. В., Соколов А. С. Эффективность противовоспалительной терапии при ОРВИ у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «Эскулап» // Consilium medicum. 2006; 10: 20–5.
4. Деева Э. Г. Грипп. На пороге пандемии. М: ГЭОТАР – Медиа; 2008. – 198 с.
5. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М: ГЭОТАР – Медиа; 2005. – 356 с.
6. Интерфероновые иммунобиологические препараты. Перспективы их применения в лечении инфекционных больных / Афанасьев С. С. [и др.]. // Вестн. Рос. акад. медиц. наук 2003; 1: 44–48.
7. Козлов В. С., Шиленкова В. В., Чистякова О. Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний // Consilium medicum. 2003; 10(5): 566–573.
8. Колобухина Л. В. Лечение и профилактика гриппа // Рус. медицинский журн. 2004; 12 (217): 1000–2.
9. Петрунин Д. Д., Уджуху В. Ю., Кубылинский А. А. Аналитический обзор препаратов Интерферона-ζ 2 в форме суппозиторий, зарегистрированных в Российской Федерации // Вестн. Рос. акад. медиц. наук. 2005; 5(11): 31–3.
10. Растворимые изоформы рецептора интерферона I типа и антиинтерфероновые антитела как регуляторы действия экзогенного и эндогенного интерферона / Караулова А. В. [и др.] // Иммунология. 2007; 4(28): 240–3.
11. Сысоева Г. М., Масычева В. И., Даниленко Е. Д. Перспективы использования индукторов интерферона в лечении и профилактики гриппа и ОРВИ // Вестн. Рос. акад. медиц. наук. 2004; 11: 33–8.
12. Чеботарева Т. А. Интерфероновый статус и эффективность виферона при гриппе и других ОРВИ у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000. – 20 с.
13. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, borg scales, and likert scales in normal subjects during submaximal exercise / Grant S. [et al.] // Chest 1999; 116: (5): 1208–17.
14. Protective role of beta interferon in host defense against influenza A virus. / Koerner I. [et al.] // Journal of virology. 2007; 81 (4): 2025–30.