

# Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона

В. К. ВЕРЕВЩИКОВ<sup>1</sup>, В. М. БОРЗУНОВ<sup>1</sup>, Е. К. ШЕМЯКИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра инфекционных болезней Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург

## Ergoferon and Improvement of Etiopathogenetic Therapy of Influenza and Acute Respiratory Viral Infection in Adults

V. K. VEREVSHCHIKOV, V. M. BORZUNOV, E. K. SHEMYAKINA

Chair of Infectious Diseases, Urals State Medical Academy, Ekaterinburg

Municipal Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg

Представлены результаты оценки лечебной эффективности и переносимости Эргоферона (противовирусный препарат с комплексным противовоспалительным и антигистаминным действием) у взрослых больных, заболевших гриппом и острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ). Показано стимулирующее действие Эргоферона на продукцию эндогенных ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , а также нормализацию состава субпопуляций Т-лимфоцитов и уровня гистамина, что позволило сократить сроки развития клинических симптомов болезни, предотвратить развитие типичных осложнений и обострений хронической соматической патологии.

**Ключевые слова:** грипп, острые респираторные вирусные инфекции, иммунитет, противовирусный препарат, комплексное противовоспалительное и антигистаминное действие, интерферон, индукторы интерферона, эргоферон.

The therapeutic efficacy and tolerance of ergoferon, an antiviral medication combining anti-inflammatory and antihistaminic actions were estimated in the treatment of adult patients with influenza and acute respiratory viral infection. Ergoferon was shown to stimulate production of endogenous interferon- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  and to normalize the T-lymphocyte subpopulation composition and histamine level, that made it possible to lower the time of the disease clinical signs development and to prevent typical complications and chronic somatic pathology exacerbation.

**Key words:** influenza, acute respiratory infection, immunity, antiviral medication, combining anti-inflammatory and antihistaminic actions, interferon, interferon inductors, ergoferon.

### Введение

Повсеместное распространение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ, ОРЗ) в человеческой популяции, независимо от возраста, социальных и профессиональных признаков, неизменно обуславливает актуальность вопросов диагностики, лечения и профилактики данных заболеваний.

По данным Роспотребнадзора, в 2010 г. на грипп и ОРЗ в совокупности пришлось 92,8% всех зарегистрированных за год инфекционных заболеваний [1]. Вместе с тем разнообразие возбудителей ОРЗ, постоянно изменяющийся в той или иной мере их антигенный состав затрудняют осуществление эффективных мер по лечению и профилактике респираторных инфекций. Это определяет необходимость постоянного совершенствования

известных методов терапии и неспецифической профилактики ОРЗ.

Одним из перспективных направлений в поиске средств, пригодных для широкого применения в разных возрастных и уязвимых по преморбидному фону группах, является использование препаратов — индукторов синтеза эндогенного интерферона (ИНФ).

Специфический иммунный ответ сопряжен с продукцией цитокинов, которые влияют на его течение и исход, а также осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и клеточным иммунитетом, определяют преимущественную его направленность по гуморальному или клеточному типу. Многочисленные факты указывают на наличие тесной взаимосвязи между уровнем продукции цитокинов и клиническими характеристиками инфекционного процесса [2, 3].

ИНФ- $\gamma$  — это важнейший провоспалительный цитокин, который продуцируется активированными Т-лимфоцитами и натуральными киллерами

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, e-mail: kib\_ugma@mail.ru

(NK). Продукция ИНФ- $\gamma$  запускается Т-лимфоцитами при распознавании комплекса антигенного пептида с собственными молекулами гистосовместимости и регулируется другими цитокинами, такими как типичный стимулятор — интерлейкин-2 и типичный ингибитор — интерлейкин-10. Уровень продукции ИНФ- $\gamma$  при иммунном ответе в значительной степени определяется доминированием определенной субпопуляции Т-хелперов I или II типа. Одной из функций ИНФ- $\gamma$  является активация макрофагов, а именно усиление их микробцидности и цитотоксичности, повышение продукции ими других цитокинов, супероксидных и нитроксидных радикалов, простагландинов [4, 5]. Кроме того, ИНФ- $\gamma$  повышает функциональную активность цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ, CD8+). Очевидно, что ИНФ- $\gamma$  является главным медиатором клеточного иммунитета. Высокий уровень продукции ИНФ- $\gamma$  обычно ассоциируется с эффективным иммунным ответом против вирусных патогенов [5—7].

Одним из препаратов, индуцирующих синтез эндогенного интерферона, является созданный в России противовирусный препарат с комплексным действием — Эргоферон (таблетки для рассасывания, производитель — ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», ЛСР — 007362/10-290710). В состав препарата входит комплекс аффинно очищенных антител (АТ) к эндогенным регуляторам (АТ к ИНФ- $\gamma$ , АТ к гистамину, АТ к CD4). Таким образом, Эргоферон обладает противовирусной, иммуномодулирующей, антигистаминной и противовоспалительной активностью, что делает его весьма перспективным с точки зрения оптимизации этиопатогенетической терапии большого спектра ОРЗ.

Цель настоящего исследования — изучение клинической эффективности и безопасности Эргоферона в лечении взрослых больных, заболевших гриппом и ОРВИ, и влияния Эргоферона на состояние клеточного, гуморального и медиаторного баланса в процессе лечения.

## Материал и методы

В клинике инфекционных болезней Уральской государственной медицинской академии проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения Эргоферона в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ у больных старше 18 лет. Согласно критериям включения, в исследование включались взрослые в возрасте 18—60 лет, у которых отмечалось повышение температуры тела не ниже 37,8°C и регистрировался хотя бы один катаральный симптом (кашель, ринит, боль в горле) и один симптом интоксикации (миалгия, озноб/потливость, недомогание, слабость, головная боль). Обязательным требованием являлась возможность пациента начать лечение в течение 48 часов с момента появления первых симптомов ОРВИ. Неотъемлемым условием включения было подписание формы информированного согласия на участие в исследовании.

Методом случайной выборки были сформированы две сопоставимые по тяжести течения группы больных общей чис-

ленностью в 100 чел (каждая — по 50). Все больные получали базовую дезинтоксикационную и симптоматическую терапию, а пациенты основной группы получали дополнительно Эргоферон по лечебной схеме с первого дня госпитализации: в первые сутки лечения — 8 таблеток (в первые 2 часа — по 1 таблетке каждые 30 минут, затем, в оставшееся время, еще 3 раза через равные промежутки), со 2-х по 5-е сутки принимали 3 раза в день. В состав базовой терапии ОРВИ, исходя из принятых стандартов лечения, были включены жаропонижающие препараты (при повышении температуры тела выше 38°C), витамины, отхаркивающие средства, муколитики, сосудосуживающие капли в нос, при необходимости проводилась дезинтоксикационная терапия и применялись антибактериальные препараты (по показаниям). Больные обеих групп не получали другие (кроме Эргоферона) противовирусные и иммуномодулирующие препараты, включая интерфероны и их индукторы, а также, антигистаминные препараты.

Диагноз гриппа и ОРВИ верифицировался результатами ПЦР на РНК вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса и ДНК аденовируса в мазках из носоглотки, взятых на момент включения в исследование.

Комплексная оценка иммунного статуса и медиаторного баланса проводилась по общепринятым методикам дважды: в разгар болезни и в периоде реконвалесценции.

Эффективность Эргоферона в лечении ОРВИ и гриппа оценивалась по ряду критериев. В качестве основного критерия использовалась продолжительность повышенной температурной реакции (выше 37,0°C). Дополнительно оценивались сроки купирования симптомов ОРВИ (интоксикационный и катаральный синдромы), доля пациентов, у которых было отмечено ухудшение течения заболевания (развитие осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации). Отдельно оценивали влияние исследуемого препарата на ряд иммунологических показателей.

Статистическая обработка результатов проводилась в пакете прикладных программ Statistica 6.0. Для определения значимости и достоверности различий качественных признаков между группами использовался анализ таблиц сопряженностей с вычислением точного значения критерия  $\chi^2$  по Пирсону,  $\chi^2$  с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. При анализе количественных признаков при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни. При сравнении двух зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона [8].

## Результаты исследований

Клиническая картина типичного течения гриппа у наблюдаемых больных характеризовалась острым началом болезни, сочетанием интоксикационного (лихорадочного) и катарального синдромов. В случаях развития негриппозных ОРВИ также отмечались в той или иной степени выраженности симптомы поражения респираторного тракта (першение и боль в горле, насморк и заложенность носа, сухой кашель и боли за грудиной) и явления общей интоксикации. Проведённые наблюдения показали, что пероральное введение апробурируемого препарата взрослым с первого дня госпитализации способствует более быстрому купированию основных клинических признаков заболевания (табл. 1, 2).

Таким образом, в основной группе продолжительность симптомов общей интоксикации и лихорадки была достоверно короче в 1,8 раза, дли-

Таблица 1. Сравнительная характеристика интоксикационного синдрома

Сравниваемые группы больных	Продолжительность клинических симптомов, дни ( $M \pm m$ )			
	общая слабость, адинамия, чувство «разбитости»	головная боль, миалгии, артралгии	снижение аппетита	температурная реакция
Основная группа (Эргоферон), $n=50$	$3,1 \pm 0,2^*$	$2,1 \pm 0,2^*$	$3,0 \pm 0,1^*$	$3,2 \pm 0,2^*$
Контрольная группа, $n=50$	$8,0 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,1$	$5,8 \pm 0,2$

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: \* — различия показателей в сравниваемых группах достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Сравнительная характеристика катарального синдрома

Сравниваемые группы больных	Продолжительность клинических симптомов, дни ( $M \pm m$ )			
	заложенность носа, насморк	боль в горле	сухой кашель	аускультативные изменения в лёгких
Основная группа (Эргоферон), $n=50$	$3,3 \pm 0,2^*$	$2,1 \pm 0,2^*$	$3,2 \pm 0,3^*$	$3,8 \pm 0,3^*$
Контрольная группа, $n=50$	$5,8 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,1$	$7,3 \pm 0,3$

Таблица 3. Сравниваемые основные параметры клеточного иммунитета

Сравниваемые группы больных	Продолжительность клинических симптомов, дни ( $M \pm m$ )			
	Содержание CD4-клеток в 1 мкл ( $M \pm m$ )	Содержание CD8-клеток в 1 мкл ( $M \pm m$ )	Содержание CD16-клеток в 1 мкл ( $M \pm m$ )	Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 ( $M \pm m$ )
Основная группа (Эргоферон), $n=50$				
в период разгара	$566,2 \pm 18,2$	$685,7 \pm 13,5$	$211,3 \pm 10,4$	$0,82 \pm 0,03$
в период реконвалесценции	$854,5 \pm 16,7$	$476,5 \pm 14,8$	$517,3 \pm 13,1$	$1,79 \pm 0,03$
Контрольная группа, $n=50$				
в период разгара	$534,6 \pm 32,4$	$675,3 \pm 16,5$	$219,4 \pm 12,7$	$0,79 \pm 0,05$
в период реконвалесценции	$678,4 \pm 18,6$	$468,4 \pm 19,6$	$407,3 \pm 12,2$	$1,44 \pm 0,04$

**Примечание.** Здесь и в табл. 4: \* — различия показателей достоверны в пределах группы до и после лечения ( $p < 0,05$ ), \*\* — различия показателей достоверны в сравниваемых группах ( $p < 0,05$ ).

тельность наблюдения катаральных симптомов — в среднем в 2 раза. Следовательно, препарат, блокируя дегрануляцию тучных клеток, оказывал выраженное противовоспалительное и гипотермическое действие. В целом, при использовании Эргоферона в основной группе больных удалось сократить сроки стационарного лечения до  $5,0 \pm 0,2$  дней против  $8,2 \pm 0,3$  дней ( $p < 0,02$ ) у больных контрольной группы (в случаях отсутствия вторичных бактериальных осложнений).

Динамика основных показателей клеточного звена иммунитета в сравниваемых группах больных представлена в табл. 3.

Исходное значение иммунорегуляторного индекса (ИРИ — CD4/CD8) в обеих группах было меньше нижней границы его референтных значений у здоровых лиц, что свидетельствует о развитии иммунного дисбаланса в остром периоде заболевания. Применение иммуномодулирующего препарата позволило повысить соотношение субпопуляций лимфоцитов до показателей нормы. Анализ показателей клеточного звена иммунной системы свидетельствует, что в основной группе в период реконвалесценции увеличивалось содержание Т-лимфоцитов хелперного типа в 1,5 раза, а НК-клеток — в 2,4 раза ( $p < 0,02$ ) по сравнению с контролем. Иммунорегуляторный

индекс приближался к норме в основной группе больных в 1,5 раза быстрее по сравнению с контрольной, что позволило предотвратить развитие вторичных бактериальных осложнений, связанных с дополнительным экзогенным инфицированием или активацией собственных очагов хронической инфекции на фоне падения иммунной реактивности организма больных респираторными инфекциями.

Одним из ключевых параметров при использовании интерферониндуцирующих лекарственных средств, определяющих эффективность иммунного ответа организма, является профиль цитокинов — факторов, активирующих пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток, контролирующих процессы регенерации и метаболизма. К моменту клинического выздоровления в группе больных, не получавших Эргоферон, отмечалось истощение системы эндогенного ИФН, что проявлялось снижением индуцированных ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , в то время как на фоне приёма исследуемого препарата отмечался прирост данных показателей. Индуцированные ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в основной группе по окончании лечения превышали данные показатели в контрольной группе в 2,3 раза и в 2,15 раза соответственно (табл. 4).

**Таблица 4. Сравнительные показатели динамики цитокинового баланса**

Сравниваемые группы больных	Стимулированная продукция ИФН- $\alpha$ , пг/мл	Стимулированная продукция ИФН- $\gamma$ , пг/мл
Основная группа (Эргоферон), $n=50$		
в период разгара	38,4 $\pm$ 3,2	183,5 $\pm$ 7,9
в период реконвалесценции	60,1 $\pm$ 2,2	330,5 $\pm$ 7,2
Контрольная группа, $n=50$		
в период разгара	40,1 $\pm$ 2,6	180,6 $\pm$ 7,8
в период реконвалесценции	25,7 $\pm$ 2,4	153,4 $\pm$ 7,1

При изучении концентрации гистамина у больных ОРВИ в период разгара было установлено её увеличение до 1,34 $\pm$ 0,07 мкмоль/л, что достоверно превышало верхнюю границу нормы для данного показателя у взрослых ( $p < 0,05$ ). У больных, принимавших Эргоферон, уровень гистамина в период реконвалесценции определялся в интервале референтных значений здоровых лиц (0,67 $\pm$ 0,12 мкмоль/л), в то же время у пациентов контрольной группы он приблизился только к максимальному значению нормы (0,91 $\pm$ 0,03 мкмоль/л).

Необходимо отметить, что ни одного случая нежелательных явлений при применении Эргоферона не зарегистрировано.

В контрольной группе у каждого пятого больного зарегистрированы осложнения со стороны

респираторного тракта или ЛОР-органов, потребовавшие дополнительного использования антибактериальных препаратов и увеличившие сроки стационарного лечения и нетрудоспособности, а тем самым и экономические затраты на лечение.

### Заключение

Таким образом, проведённое клиническое исследование продемонстрировало, что использование созданного препарата Эргоферон у больных гриппом и ОРВИ патогенетически обосновано и сопровождается отчетливым терапевтическим эффектом. Применение Эргоферона позволяет нормализовать иммунный гомеостаз, сократить сроки проявления основных клинических симптомов ОРЗ, предупредить развитие бактериальных осложнений и обострений хронических заболеваний.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году». М.: ФГУ Центр гигиены и эпидемиологии. 2011; 297.
2. Игнатов П. Е. Иммуитет и инфекция. М.: 2002; 352.
3. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: 2008; 549.
4. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные представления о защите организма от инфекции. Иммунология. 2000; 1: 62–64.
5. Железникова Г. Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний. Инфекц бол 2008; 6: 3: 70–76.
6. Еришов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: 1996; 240.
7. Еришов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: 2005; 356.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: 1998; 459.