

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ОРВИ И ГРИППА В ВОИНСКИХ КОЛЛЕКТИВАХ

¹В. В. Малиновская, ²И. Г. Мосягин*, ³И. В. Коржов

¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия

²Главное командование Военно-Морского Флота Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Военный учебно-научный центр Военно-Морского Флота «Военно-морская академия имени Адмирала Флота Советского Союза Н. Г. Кузнецова», Санкт-Петербург, Россия

Проведение профилактических медико-эпидемиологических мероприятий по гриппу и ОРВИ в закрытых воинских коллективах, в том числе на кораблях, судах и вспомогательных подразделениях Военно-Морского Флота, является фактором повышения боеспособности частей и подразделений Российской Армии. В структуре общей заболеваемости военнослужащих острые респираторные инфекции составляют 35–50%, однако в период приема молодого воинского пополнения, заболеваемость данными инфекциями в сочетании с внебольничными пневмониями может достигать 70–80%. Риск превышения эпидемиологического порога по инфекциям дыхательных путей, этиологической основой которых является вирусная агрессия, особенно важен во вновь формируемых воинских контингентах, для частей, участвующих в локальных военных конфликтах и миротворческих операциях, а также при свежем наборе курсантов в учебные центры. Использование неспецифических противовирусных лекарственных средств на основе экзогенного рекомбинантного интерферона α -2b является одним из условий адекватной профилактики гриппа и ОРВИ в закрытых воинских коллективах. В статье представлены результаты анализа публикаций, посвященных эффективности и безопасности применения препарата Виферон для лечения гриппа и ОРВИ. Виферон® — препарат рекомбинантного человеческого интерферона α -2b с комплексом антиоксидантов в различных лекарственных формах, применяемый при лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. Использование препарата Виферон в различных лекарственных формах является надежным методом профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в воинских подразделениях и частях, в том числе на кораблях, судах и вспомогательных подразделениях Военно-морского флота, испытывающих риск возникновения нештатных эпидемиологических ситуаций по ОРВИ и гриппу, в условиях ограниченности контингента.

Ключевые слова: морская медицина, грипп, ОРВИ, профилактика, интерфероны, воинские части, Виферон, противовирусный иммунитет, обзор

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Малиновская В.В., Мосягин И.Г., Коржов И.В. Актуальные аспекты противовирусной терапии ОРВИ и гриппа в воинских коллективах // *Морская медицина*. 2020. Т. 6, № 1. С. 15–23, <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2019-5-4-15-23>.

Контакт: Мосягин Игорь Геннадьевич, mosyagin-igor@mail.ru

CURRENT ISSUES OF ANTIVIRAL THERAPY OF ARVI AND INFLUENZA IN MILITARY UNITS

¹Valentina V. Malinovskaya, ²Igor G. Mosyagin*, ³Ilya V. Korzhov

¹N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

²High Command of the Russian Navy, Saint Petersburg, Russia

³Military Educational and Scientific Center «Naval Academy named after Admiral of the Fleet of the Soviet Union N. G. Kuznetsov», Saint Petersburg, Russia

Conducting preventive medical and epidemiological measures for influenza and ARVI in closed military units, including on ships, vessels and auxiliary units of the Navy, is a factor of increasing the combat effectiveness of forces of the Russian Army. In the structure of total morbidity of military personnel, acute respiratory viral infections account for 35–50%, however, during the young military reinforcement, the incidence of these infections in combination with community-acquired pneumonia can reach 70–80%. The risk of exceeding the epidemiological threshold for respiratory tract infections, the etiological basis of which is viral aggression, is especially important in newly formed military contingents, for units participating in local military conflicts and peacekeeping operations, as well as with a new recruitment of cadets at training centers. The use of non-specific antiviral drugs based on exogenous recombinant interferon α -2b is one of the conditions for adequate prevention of influenza and ARVI in closed military units. The paper presents the results from the analysis of publications on the effectiveness and Viferon® safety in the treatment of influenza and ARVI. Viferon is a preparation of recombinant human interferon α -2b with a complex of antioxidants in various dosage forms, used in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections and influenza. Use of Viferon in various dosage forms is a reliable method of prevention and treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in military forces, including on ships, vessels and auxiliary units of the Navy, at risk of emergency epidemiological situations due to ARVI and influenza, in conditions of limited contingent.

Key words: marine medicine, influenza, ARVI (acute respiratory viral infections), prevention, interferons, military units, Viferon, antiviral immunity, review

Conflict of interest: authors declared no conflict of interest.

For citation: Malinovskaya V.V., Mosyagin I.G., Korzhov I.V. Current issues of antiviral therapy of ARVI and influenza in military units // *Marine medicine*. 2020. Vol. 6, No. 1. P. 15–23, <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2019-5-4-15-23>.

Contact: *Mosyagin Igor*, mosyagin-igor@mail.ru

Проведение адекватной профилактики и терапии ОРВИ, гриппа и других респираторных вирусных инфекций в организованных воинских коллективах является одной из актуальных задач современной военной медицины. Риск превышения эпидемиологического порога по инфекциям дыхательных путей, этиологической основой которых является вирусная агрессия, особенно важен во вновь формируемых воинских контингентах, для частей, участвующих в локальных военных конфликтах и миротворческих операциях, а также при свежем наборе курсантов в учебные центры. В структуре общей заболеваемости военнослужащих острые респираторные инфекции составляют 35–50%, но в период приема молодого воинского пополнения заболеваемость данными инфекциями в сочетании с внебольничными пневмониями может достигать 70–80% [1, с. 28].

Известно, что в мировой структуре заболеваемости ОРВИ и грипп также занимают лидирующие позиции: по данным ВОЗ, в мире в среднем ежегодно заболевают гриппом около 1 млрд человек, тяжелые формы инфекции развиваются у 3–5 млн заболевших, летальный исход наблюдается у 300–500 тыс. больных. По данным Национального научного общества инфекционистов, в Российской Федерации доля

временной нетрудоспособности по больничным листам составляет 12–14%¹.

В этой связи проблема профилактики и рациональной терапии ОРВИ и гриппа в возрастных группах, обладающих высоким эпидемиологическим потенциалом, ввиду особой скученности контингентов, приобретает важное медико-социальное, а в воинских коллективах — и стратегическое значение, обеспечивая высокую степень боеспособности личного состава воинских частей и подразделений.

Отечественные авторы — В. Г. Акимкин, С. И. Коротченко и соавт. [1, с. 28], считают, что стандартные методы вакцинации, применяемые в войсках, ориентированы в первую очередь на профилактику гриппа, заболеваемость которым в общей структуре заболеваемости не превышает 1%, не обеспечивают, к сожалению, надлежащую защиту военнослужащих от других видов респираторных вирусных инфекций, негриппозной этиологии.

Современные подходы к профилактике ОРВИ на основе достижений молекулярной биологии, иммунологии, вирусологии и других медико-биологических дисциплин открывают новые возможности для военных клиницистов в части, касающейся обеспечения первичной профилактики и рациональной терапии ОРВИ

¹ Острые респираторные вирусные заболевания у взрослых. Клинические рекомендации. Национальное научное общество инфекционистов, 2014.

в воинских коллективах. Одним из наиболее значимых подходов при решении данной проблемы является использование в клинической практике препаратов интерферона.

Известно, что интерфероны представляют собой группу особых регуляторных белков из класса цитокинов, обладающих уникальной способностью подавлять репродукцию вирусов на самых ранних стадиях вирусной агрессии. В 1957 г. А. Айзекс и Д. Линденманн открыли феномен «интерференции», при котором, зараженные вирусом мыши, при последующем заражении другими видами вирусов, оставались интактными к новой вирусной атаке. Медиатором этого биологического феномена служил новый вид белка, который авторы назвали «интерфероном» (ИФН) [2, с. 356; 3].

По данным О. В. Калюжина [4, с. 144], противовирусное действие ИФН направлено на все известные типы вирусов. Однако для ИФН характерна также и строгая видовая специфичность, поскольку этот белок является ключевым компонентом цитокиновой системы, обеспечивающей межклеточные связи и поддерживающей постоянство клеточного гомеостаза. Именно ИФН обеспечивают как врожденную, локальную и неспецифическую, так и системную реакцию организма на элиминацию вируса в эпителиальные клетки и последующую вирусную репликацию.

Многие иностранные и отечественные авторы подтверждают известный тезис о том, что важнейшими элементами врожденной противовирусной защиты организма являются интерфероны I типа (ИФН- α , ИФН- β), продуцируемые всеми ядерными клетками в ответ на внедрение чужеродной генетической вирусной информации, которые обеспечивают экспрессию интерферон-стимулированных генов для потенцирования противовирусных адаптивных реакций в инфицированных и ближайших неинфицированных клетках, таких как стимуляция антигенпрезентирующих функций макрофагов, увеличение продукции цитокинов, усиление активности натуральных киллеров (NK-клеток) и дендритных клеток [5, с. 5670; 6].

В своей программной статье А. В. Караулов и О. В. Калюжин [7, с. 193] показали, что механизм взаимодействия ИФН с инфицированными клетками основан на связывании белка интерферона с CD118-специфическими рецепторами, которые экспрессируются на лимфоцитах, фибробластах, макрофагах, дендритных

клетках, моноцитах, гранулоцитарных лейкоцитах и др., в результате чего образуется специальный биоконплекс в составе CD118 и ИФН, который инвагинирует вглубь пораженной клетки. Внутри клетки структура комплекса распадается, и свободный рецептор CD118 вновь поступает на поверхность клеточной мембраны, где его экспрессия восстанавливается примерно через 28–72 часа.

Важно отметить, что повышение продукции ИФН I типа, в частности ИФН- α , наблюдается через 30–40 минут после вирусного внедрения в клетку, при этом в периферической крови увеличение концентрации этого цитокина можно определить уже через 2–8 часов от начала вирусной атаки! Следовательно, ИФН является первым генетически-детерминированным фактором иммунного ответа, проявляющим свою активность буквально с первых минут и часов от начала инфекционного процесса: ИФН- α стимулирует активность макрофагов и NR-клеток, подавляет пролиферацию T- и B-лимфоцитов. Таким образом, по мнению М. Mordstein и соавт. [5, с. 5670], патогенез многих респираторных вирусных инфекций напрямую связан с процессом врожденной реакции организма на внедрение вируса, характеризующимся увеличением концентрации ИФН- α в первые часы заболевания и ее снижением до нормальных значений в период реконвалесценции.

Однако в процессе вирусного эволюционного филогенеза возникли биомолекулярные механизмы, позволяющие вирусам осуществлять противодействия иммунным механизмам врожденной противовирусной протективной защиты, основанным на увеличении синтеза и продукции эндогенного интерферона.

О. В. Калюжин, Ж. Б. Понежева [8, с. 14; 9, с. 14] доказали, что белок вируса гриппа NS1, например, может блокировать экспрессию генов ИФН I и III типов, ингибировать детекцию вирусной РНК или ДНК, подавлять паттерн-сигналы на активацию и транслокацию в ядре клетки IFR3 (интерферон-регулирующий фактор 3, являющийся членом семейства регуляторных факторов транскрипции интерферонов), фактора NF- κ B (каппа би, универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) и MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1, хемокин, являющийся наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов, T-клеток памяти и дендритных клеток к фокусам

воспаления, продуцируется при повреждении тканей или внедрении инфекции).

По данным А. García-Sastre [10, с. 12], протеины вирусов PB1-F2 и PB2 связывают митохондриальный сигнальный протеин, что существенно ограничивает продукцию ИФН-β, а белок PA-X подавляет экспрессию генов для инициации клеточного иммунного ответа — он ингибирует протеинкиназу R — важный фактор противовирусной защиты, который индуцируют интерфероны I и III типов.

Указанные защитные реакции характерны для многих видов вирусов. С. E. Van de Sandt и соавт. [11, с. 1438] объявили, что недавно были открыты молекулярно-биологические механизмы блокировки синтеза ИФН вирусами парагриппа и мета-пневмовирусами. S. Swedan и соавт. [12, с. 10090] пояснили, что респираторно-синцитиальный вирус подавляет продукцию интерферонов и угнетает апоптоз пораженных клеток, что приводит к увеличению репликационных вирусных процессов в клетке и потенцированию репродукции вируса.

С. Le Page и соавт. [13, с. 374] показали, что острая вирусная инфекция характеризуется повышенным уровнем ИФН, более 70% клеток организма находится в статусе антивирусного режима, но при тяжелых формах заболеваний интерфероновая система организма испытывает функциональную депрессию и интерфероновый дефицит.

В. В. Малиновская и соавт.¹ уточнили, что острая вирусная инфекция также приводит к транзитной иммуносупрессии и истощению интерферонового пула в организме, что приводит, как правило к вторичной инфекции.

Еще в далеком 1981 г. S. Levin и соавт. [14, с. 475] выявили врожденные и приобретенные нарушения в системе интерфероновой защиты, связанные с низким уровнем синтеза эндогенного интерферона

В 2017 г. И. В. Нестерова [15, с. 50] попыталась систематизировать врожденные дефекты системы интерферона. Автором убедительно доказано, что именно эти системные нарушения способствуют утяжелению патологического вирусного инфекционного процесса, приводят к присоединению бактериально-грибковой микст-инфекции и нередко приводят к летальному исходу.

Все вышеприведенные факты свидетельствуют о необходимости экзогенного введения интерферона в первые часы от начала заболевания с целью увеличения его концентрации в плазме крови и противодействия механизмам вирусной блокировки синтеза ИФН.

Современная фармацевтическая и иммунобиологическая промышленность предлагает широкий спектр препаратов собственно эндогенного интерферона и его индукторов.

На сегодняшний день наибольшей популярностью у клиницистов пользуются препараты генно-инженерного человеческого рекомбинантного интерферона α-2b. Специальные топические формы рекомбинантного интерферона α-2b в виде суппозиторий, мазей, гелей, интраназальных и глазных лекарственных форм практически лишены побочных явлений, свойственных препаратам интерферона для парентерального введения, что позволило расширить спектр клинического применения данных препаратов, а также обеспечить доставку действующего вещества непосредственно в зону инвазии вируса, например в верхние отделы дыхательных путей и воздействия ИФН на рецепторы соответствующих клеток данного биотопа.

По данным отечественных и зарубежных авторов, ИФН I типа демонстрируют высокую терапевтическую противовирусную активность посредством использования молекулярно-биологического механизма ингибирования репликационного цикла вируса. Авторы уверены, что именно топические и ректальные формы ИФН I типа являются средством выбора клинициста при назначении лечения и профилактики ОРВИ [16, 17, с. 285].

Рассмотрим на примере известного отечественного препарата рекомбинантного ИФН α-2b ряд позитивных моментов, подтверждающих целесообразность назначения препаратов экзогенного интерферона. Коммерческое наименование препарата — Виферон. Он выпускается в трех лекарственных формах — ректальных суппозиториях, а также в форме мази и геля.

О возможностях местной интерферонотерапии гриппа, осложненного ангиной, сообщили Л. В. Колобухина, Н. А. Малышев, В. В. Малиновская и др. исследователи [18, с. 1462].

Авторы подтвердили, что повреждение вирусами слизистой оболочки сопровождается

¹ Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон. Комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М.: ИНКО-ТНК, 2005.

образованием вирусно-бактериальных ассоциаций в форме колоний β -гемолитического стрептококка группы А, золотистого стафилококка, гемофильной палочки.

Основываясь на данных W. Chen и соавт. [19, с. 1306], авторы подтверждают, многие варианты вируса гриппа А экспрессируют белок РВ1-Г2, встраивающийся в мембраны митохондрий, за счет чего снижается активность тканевых макрофагов и угнетается местный иммунитет

В опытах *in vivo* было показано, что препараты ИФН повышают фагоцитарную активность, усиливают цитотоксичность естественных киллеров и стимулируют синтез иммуноглобулинов.

Кроме того, рекомбинантные ИФН- α активируют механизмы нейтрофильного фагоцитоза, реализуя бактериостатический и бактерицидный эффекты [20, с. 820; 21, с. 247].

В этой связи в проспективном клиническом исследовании авторы использовали препарат Виферон в форме геля, представляющий собой человеческий рекомбинантный ИФН α -2b, с биоактивностью действующего вещества в 36 000 МЕ в 1 г геля. В состав препарата также входят антиоксиданты α -токоферола ацетат, бензойная и лимонная кислоты, метионин, глицерин и кармеллоза натрия.

В исследовании приняли участие 63 пациента (52 мужчины, 11 женщин), разделенных на две группы: в 1-й группе получали местно гель Виферон и базисную терапию, во 2-й группе — только базисную терапию. Гель Виферон наносили стерильным зондом по одной капле на каждую миндалину, 3 раза в день. Курс 5 дней. Базисное лечение включало пенициллин (1,5 г/сут) или цефазолин (1 г/сут) в течение 7 дней (при необходимости курс удлинялся до 10 дней).

По данным авторов, гель Виферон вызывает снижение концентрации местных противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ) и IgE в сыворотке крови. В результате комбинированного лечения у больных, получавших гель Виферон и антибиотики, отмечалась нормализация параметров клеточного и гуморального звеньев иммунитета, тогда как в контрольной группе больных, получавших только базисную терапию, нормализация иммунных показателей происходила в более поздние сроки, что коррелировало с более длительной продолжительностью симптомов заболевания.

Кроме того, авторы показали, что топическое применение геля Виферона в комплексе с антибактериальными средствами в лечении лакунарной ангины позволяет сократить продолжительность периода лихорадки, интоксикации, сроки очищения небных миндалин от гнойных налетов, что может являться основанием для сокращения продолжительности антибактериальной терапии.

Оценку клинико-иммунологической эффективности комбинации ректальной и топической форм ИФН α -2b и комплекса антиоксидантов (Виферон) в лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых, дали отечественные авторы — Ж. Б. Понежева, А. Н. Купченко, В. В. Малиновская, А. В. Караулов [9, с. 14; 22, с. 62].

Авторы обследовали 89 взрослых больных (из них 48 мужчин и 41 женщина) в возрасте от 18 до 45 лет с неосложненными формами ОРВИ. В основной группе (n=46) больным назначалась комбинированная терапия: ректально ИФН α -2b (Виферон 1 млн МЕ) 2 раза в сутки и интраназально 3 раза в сутки гель Виферон, содержащий ИФН α -2b 36 000 МЕ / 1 г и комплекс антиоксидантов, в течение 5 дней. В группе сравнения (n=43) больным назначен умифеновир по 200 мг 4 раза в сутки 5 дней. Авторы определяли клинико-лабораторные особенности течения ОРВИ, изменения уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA), исследовались концентрации ИФН- α и ИФН- γ в плазме крови, а также спонтанная и индуцированная продукция этих цитокинов клетками крови в динамике в зависимости от терапии.

Выводы авторов однозначны: после лечения выявлены достоверное повышение продукции sIgA и коррекция индуцированной выработки ИФН- α клетками крови в основной группе (Виферон в комбинации свечи + гель). Комбинация ректальной и топической форм ИФН α -2b (Виферон свечи + Виферон гель) обеспечивает положительную клиническую динамику к 3-му дню от начала лечения и дает положительный клинический эффект в 97% случаев. По эффективности эта комбинация сопоставима с терапией умифеновиром (93%) и превосходит его по иммуномодулирующему и протективному эффекту.

В. В. Малиновская, Т. А. Чеботарева, В.В. Парфенов [23, с. 109] изучили клиническую эффективность применения препарата Виферон при лечении гриппа и ОРВИ у взрослых.

Авторы обследовали 105 пациентов, в опытной группе ($n=30$) применяли препарат Виферон-суппозитории, в группе сравнения ($n=40$) — Арбидол, в контрольной группе ($n=30$) — суппозитории-плацебо.

В ходе проведенных исследований установлено:

— в 1-й группе (Виферон) температура к концу первых суток снизилась у 50%, а во 2-й группе (Арбидол) — только у 17%;

— продолжительность лихорадочного периода в 1-й группе (Виферон) составила $1,54 \pm 0,13$ дня, во 2-й группе (Виферон) — $2,13 \pm 0,16$ дня;

— головная боль при гриппе в 1-й группе (Виферон) исчезла через $1,4 \pm 0,12$ дня, во 2-й группе (Арбидол) — через $2,1 \pm 0,11$ дня;

— ринит купировался в 1-й группе (Виферон) через $2,61 \pm 0,18$ дня, во 2-й группе (Арбидол) — через $3,15 \pm 0,31$ дня;

— кашель прекратился в 1-й группе (Виферон) через $4,03 \pm 0,31$ дня, во 2-й группе (Арбидол) — через $5,68 \pm 0,28$ дня.

Авторами установлено корригирующее влияние препарата Виферон на процессы интерферонообразования. Так, наблюдалось исчезновение сывороточного интерферона и спонтанной продукции интерферона лейкоцитами, усиление синтеза ИФН- γ , нормализация уровня продукции ИФН- α . Также исследованиями установлено, что совместное применение препаратов серии Виферон в виде суппозиторий, геля и мази позволяет усилить клинические эффекты проводимой терапии.

Приблизительно аналогичные данные получили отечественные исследователи — А. Н. Васильев, Р. З. Гатич, Л. В. Колобужина, Е. И. Исаева, Е. И. Бурцева, Т. Г. Орлова, Ф. В. Воронина, В. В. Малиновская в работе по оценке эффективности Виферона при гриппе у взрослых больных [24, с. 21]. Исследование рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое.

Детальный анализ клинической симптоматики выявил четкий положительный лечебный эффект Виферона: 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 ($p < 0,01$). 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 $4,03 \pm 0,31$, $5,68 \pm 0,28$ 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.

Кроме того, проведенные авторами иммунологические исследования в динамике лечения показали, что Виферон оказывает выраженное иммуномодулирующее действие: повышает общее количество Т-лимфоцитов (CD3) и Т-хелперов (CD4), ускоряет фагоцитирующую активность и элиминацию ЦИК.

Интересную, на наш взгляд, работу выполнили С. В. Тютюнников, Ю. А. Антонов и Г. В. Кузякин [25, с. 24]. Авторами показано, что при лечении больных гриппом штамма H1N1 pdm09 гелем Виферон, у последних наблюдается нормализация показателей гемограммы, индекса белой крови ($1,705 \pm 0,023$ у.е. в группе Виферона против $1,792 \pm 0,024$ у.е. в контрольной группе), уровня противовоспалительных цитокинов ФНО- α ($1,34 \pm 0,68$ пг/мл в группе Виферона против $1,96 \pm 0,87$ пг/мл в контрольной группе), ИЛ-18 β ($2,60 \pm 0,63$ пг/мл в группе Виферона против $2,88 \pm 0,62$ пг/мл в контрольной группе), ИЛ-6 ($2,41 \pm 0,54$ пг/мл в группе Виферона против $5,77 \pm 0,64$ пг/мл в контрольной группе), ИФН- γ ($1,33 \pm 0,70$ пг/мл в группе Виферона против $3,72 \pm 0,79$ пг/мл в контрольной группе).

В своей фундаментальной работе «Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата Виферон, гель для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах» российские авторы: В. Г. Акимкин, С. И. Коротченко, В. А. Шевцов, А. Р. Волгин, Т. А. Салмина, Л. Ю. Калабухова, В. В. Малиновская, Р. З. Гатич, Т. А. Семенов, Т. С. Гусева, О. В. Паршина, Е. В. Дмитриева — оценили клинико-эпидемиологическую и иммунологическую эффективность использования препарата Виферон в форме геля в организованных воинских коллективах учебного типа с высоким уровнем заболеваемости вирусными респираторными инфекциями [1, с. 28].

В исследовании принимали участие соматически здоровые курсанты учебного военного подразделения в возрасте 18–20 лет. Исследовательский контингент составили 383 человека,

в основную группу вошли 197 человек, в контрольную — 186 человек. Для профилактики ОРВИ в основной группе (25 человек) в течение трех недель применяли гель Виферон 3 раза в день, в контрольной группе (25 человек) препарат не применяли.

В ходе проведенных исследований авторы установили, что в основной группе показатели ежемесячной заболеваемости ОРВИ колебались от 6,0 до 203,2 на 100 человек, а в контрольной — 12,7 до 343,4 на 100 человек. Изучение заболеваемости в динамике показало, что в основной группе (с Вифероном) показатель заболеваемости составил 71,2 на 100 человек, в то время как в контрольной группе (без Виферона) — 143,0 на 100 человек.

В группе, использовавшей в качестве профилактики Виферон, легкое клиническое течение заболевания отмечалось у 89,7%, в контрольной группе (без применения Виферона) легкое клиническое течение отмечалось лишь у $\frac{2}{3}$ заболевших. Общее количество дней нетрудоспособности в контрольной группе превысило аналогичный показатель в основной группе в 2,5 раза.

По материалам исследования авторы делают закономерный вывод: использование в качестве профилактического средства препарата Виферон в форме геля позволило снизить показатель заболеваемости в 2 раза, а доля лиц, защищенных от воздействия респираторных вирусов, составила 50,2%.

Кроме того, в группе, где применялся Виферон, был снижен уровень заболеваемости вирусной пневмонией в 2,4 раза и бронхитами в 2,1 раза по сравнению с контрольной группой. Авторы подчеркивают, что местная локальная лекарственная форма человеческого рекомбинантного ИФН α -2b в Виферон в форме геля приводит к статистически значимому повышению уровня sIgA в секретах носовых ходов, чем и обуславливается его защитный противовирусный эффект. Важным обстоятельством, по мнению авторов, является отсутствие аллергических реакций и побочных явлений при применении препарата.

Таким образом, использование комплекса медикаментозных средств линейки препаратов Виферон в различных лекарственных формах: гель, мазь, ректальные суппозитории — является надежным гарантированным методом первичной профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных ин-

фекций в воинских подразделениях и частях, испытывающих риск возникновения нештатных эпидемиологических ситуаций по ОРВИ и гриппу, в результате скученности и ограниченности контингента.

Терапевтическое действие препарата Виферон обеспечивается не только входящим в его состав рекомбинантным ИФН α -2b, но и комплексом антиоксидантов, которые представлены ацетатом токоферола и аскорбиновой кислотой. Данные мембраностабилизирующие компоненты оказывают нормализующее действие на перекисное окисление липидов (ПОЛ) и усиливают антиокислительную активность плазмы крови (АОА), что влияет на процессы ускоренной инактивации и катаболизма эндогенного ИФН. Доказано, что использование антиоксидантов в 10–14 раз повышает противовирусную активность рекомбинантного ИФН α -2b.

Таким образом, использование профилактического курса применения препарата Виферон, гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г позволяет снизить общую заболеваемость ОРВИ в воинском коллективе, а также значительно сократить формирование осложнений ОРВИ в форме бронхитов и внебольничных пневмоний. Самостоятельная или комплексная терапия ОРВИ препаратами интерферона альфа-2b в форме суппозиторий ректальных и/или геля для наружного и местного применения высоко эффективна и безопасна и может быть рекомендована для применения в период сезонного подъема заболеваемости, а также в период формирования воинского коллектива. При лечении больных ОРВИ стоит отдавать предпочтение комбинированной схеме применения препаратов интерферона альфа-2b — ректальные суппозитории Виферон 1 мл. МЕ 2 раза в сутки через 12 часов и интраназальное введение препарата гель Виферон для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г 3 раза в сутки в течение 5 дней. Данная схема кроме высокой клинической эффективности обладает выраженным профилактическим эффектом, что особенно актуально в организованных коллективах.

Простота и легкость использования препаратов линейки Виферон, отсутствие побочных и аллергических реакций, высокая противовирусная эффективность и значимый клинический эффект, обуславливают их широкое применение в войсках.

Литература/References

1. 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 острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах // *Эпидемиология и актуальные вопросы*. 2011. № 1. С. 28–36. [Akimkin V.G., Korotchenko S.I., Shevtsov V.A., Volgin A.R., Salmina T.A., Kalabukhova L.Yu., Malinovskaya V.V., Gatch R.Z., Semenenko T.A., Guseva T.S., Parshina O.V., Dmitrieva E.V. Epidemiological and immunological effectiveness of the use of the drug Viferon, a gel for the prevention of influenza and other acute respiratory infections in organized military collectives. *Epidemiology i aktualnye voprosy*, 2011, No. 1, pp. 28–36 (In Russ.).]
2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 356 с. [Yershov F.I., Kiselev O.I. *Interferons and their inductors (from molecules to drugs)*. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2005, 356 p. (In Russ.).]
3. Афанасьев С.С., Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Афанасьев М.С. *Интерфероновый статус, препараты интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации больных*. М.: Триада-Х, 2005. 768 с. [Afanasiev S.S., Onishchenko G.G., Aleshkin V.A., Afanasiev M.S. *Interferon status, interferon preparations in the treatment and prevention of infectious diseases and re-habilitation of patients*. Moscow: Publishing house Triada-X, 2005. 768 p. (In Russ.).]
4. Калюжин О.В. *Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия*. М.: Изд-во МИА, 2014. 144 с. [Kalyuzhin O.V. *Acute respiratory viral infections: modern challenges, antiviral response, immunoprophylaxis and immunotherapy*. Moscow: Publishing house MIA, 2014, 144 p. (In Russ.).]
5. Mordstein M., Neugebauer E., Ditt V. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastro-intestinal tracts resistant to viral infections // *J. Virol.* 2010. Vol. 84, No. 11. P. 5670–5677.
6. Тоголян А.А., Фрейдлин И.С. *Клетки иммунной системы*. СПб.: Наука, 2000. 233 с. [Totolyan A.A., Freidlin I.S. *cells of the immune system*. Saint Petersburg: Publishing house Nauka, 2000, 233 p. (In Russ.).]
7. Караулов А.В., Калюжин О.В. Цитокины: биологическое действие и клиническое применение // *Успехи клинической иммунологии и аллергологии* / под ред. А.В. Караулова. Т. 1. М.: Изд-во РАЕН, 2000. С. 193–205. [Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Cytokines: biological action and clinical application. *Advances in clinical immunology and Allergology* / ed. A.V. Karaulov. Vol. 1. Moscow: Publishing house the Academy of Natural Sciences, 2000, pp. 193–205 (In Russ.).]
8. Калюжин О.В., Понежева Ж.Б., Семенова И.В., Хохлова О.Н., Серебряковская Л.В., Гусева Т.С., Паршина О.В., Малеев В.В. Субпопуляции лимфоцитов, уровень интерферонов и экспрессия их рецепторов у больных хроническими гепатитами В и С: зависимость от вида вирусов и степени фиброза // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 11. С. 14–20. [Kalyuzhin O.V., Ponezheva Zh.B., Semenova I.V., Hohlova O.N., Serebryakovskaya L.V., Guseva T.S., Parshina O.V., Maleev V.V. lymphocyte Subpopulations, interferon level and expression of their receptors in patients with chronic hepatitis B and C: dependence on the type of viruses and the degree of fibrosis. *Therapeutic archive*, 2017, Vol. 89, No. 11, pp. 14–20 (In Russ.).]
9. Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Маннанова И.В., Горелов А.В. Интерфероны и противовирусный иммунитет. *Эффективная фармакотерапия*. 2018. № 14. С. 14–20. [Ponezheva Zh.B., Kupchenko A.N., Mannanova I.V., Gorelov A.V. Interferons and antiviral immunity. *Effective pharmacotherapy*, 2018, No 14, pp. 14–20 (In Russ.).]
10. García-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses // *Virus Res.* 2011. Vol. 162, No. 1–2. P. 12–18.
11. Van de Sandt C.E., Kreijtz J.H., Rimmelzwaan G.F. Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses // *Viruses*. 2012. Vol. 4, No. 9. P. 1438–1476.
12. Swedan S., Andrews J., Majumdar T., Musiyenko A., Barik S. Multiple functional domains and complexes of the two nonstructural proteins of human respiratory syncytial virus contribute to interferon suppression and cellular location // *J. Virol.* 2011. Vol. 85, No. 19. P. 10090–10100.
13. Le Page C., Génin P., Baines M.G., Hiscott J. Interferon activation and innate immunity // *Rev. Immunogenet.* 2000. Vol. 2, No. 3. P. 374–386.
14. Levin S., Hahn T. Evaluation of the human interferon system in viral disease // *Clin. Exp. Immunol.* 1981. Vol. 46, No. 3. P. 475–483.
15. Нестерова И.В. Врожденные и приобретенные интерферопатии: дифференцированные подходы к интерферон-корректирующей терапии // *Детские инфекции*. 2017. Т. 16. № 2. С. 50–53. [Nesterova I.V. Congenital and acquired

- interferonbeta: differentiated approaches to interferon corrective therapy. *Children's infections*, 2017, Vol. 16, No. 2, pp. 50–53 (In Russ.).
16. Schomacker H., Hebner R.M., Boonyaratankornkit J., Surman S., Amaro-Carambot E., Collins P.L., Schmidt A.C. The C proteins of human parainfluenza virus type 1 block IFN signaling by binding and retaining Stat1 in perinuclear aggregates at the late endosome // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 2. P. e28382.
 17. Malinovskaya V.V., Gevorkyan M.G., Borchsh-Kompaniets S.F., Kostyukova N.N. Recombinant interferon in treatment of infectious diseases of central nervous system in newborns // *Immunotherapeutic prospects of infectious diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1990. P. 285–286.
 18. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А., Щелканов М.Ю., Исаева Е.И., Шестакова О.М., Гатич Р.З., Гусева Т.С., Паршина О.В., Малиновская В.В. Возможности местной интерферонотерапии гриппа, осложненного ангиной // *РМЖ*. 2010. Т. 18, № 24. С. 1462–1466. [Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Malyshev N.A., Shchelkanov M.Yu., Isaeva E.I., Shestakova O.M., Gatch R.Z., Guseva T.S., Parshina O.V., Malinovskaya V.V. Possibilities of local interferonotherapy of flu complicated by angina. *RMZH*, 2010, Vol. 18, No. 24, pp. 1462–1466 (In Russ.).]
 19. Chen W., Calvo P.A., Malide D., Gibbs J., Schubert U., Bacik I. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death // *Nat. Med.* 2001. Vol. 7. P. 1306–1312.
 20. Малеева Л.И., Сергеев В.В., Печенкина С.И., Кузнецов В.П. Влияние препарата интерферона на повышение чувствительности бактерий к антибиотикам // *Антибиотики и химиотерапия*. 1988. № 11. С. 820–823. [Maleeva L.I., Sergeev V.V., Pechenkinina S.I., Kuznetsov V.P. The effect of interferon on increasing the sensitivity of bacteria to antibiotics. *Antibiotics and chemotherapy*, 1988, No. 11, pp. 820–823 (In Russ.).]
 21. Симбирцев А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов // *Иммунология*. 2004. Т. 25, № 4. С. 247–251. [Simbirtsev A.S. Clinical application of cytokine preparations. *Immunology*, 2004, Vol. 25, No. 4, pp. 247–251 (In Russ.).]
 22. Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Понежева Л.О., Паршина О.В., Малиновская В.В., Караулов А.В. Клинико-иммунологическая эффективность комбинации ректальной и интраназальной форм рекомбинантного интерферона альфа-2b в терапии острых респираторных вирусных инфекций // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018. № 8 (II). С. 62–66. [Ponezheva Zh.B., Kupchenko A.N., Ponezheva L.O., Guseva T.S., Parshina O.V., Malinovskaya V.V., Karaulov A.V. Clinical and immunological efficacy of a combination of rectal and intranasal forms of recombinant interferon Alfa-2b in the treatment of acute respiratory viral infections. *RMJ. Medical review*, 2018, No. 8 (II), pp. 62–66 (In Russ.).]
 23. Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., Парфенов В.В. Клиническая эффективность применения препарата Виферон при лечении гриппа и ОРВИ у взрослых // *Альманах клинической медицины*. 2014. № 35. С. 109–115 [Malinovskaya V.V., Chebotareva T.A., Parfenov V.V. Clinical efficacy of the drug Viferon in the treatment of influenza and SARS in adults. *Almanac of clinical medicine*, 2014, No. 35, pp. 109–115 (In Russ.).]
 24. Васильев А.Н., Гатич Р.З., Колобухина Л.В., Исаева Е.И., Бурцева Е.И., Орлова Т.Г., Воронина Ф.В., Малиновская В.В. Эффективность ВИФЕРОНА® при гриппе у взрослых больных // *Антибиотики и химиотерапия*. 2009. № 54. С. 21–24 [Vasiliev A.N., Gatch R.Z., Kolobukhina L.V., Isaeva E.I., Burtseva E.I., Orlova T.G., Voronina F.V., Malinovskaya V.V. Effectiveness of VIFERON in influenza in adult patients. *Antibiotics and chemotherapy*, 2009, No. 54, pp. 21–24 (In Russ.).]
 25. Тютюнников С.В., Антонов Ю.А., Кузякин Г.В. Топическое применение рекомбинантного интерферона альфа у больных гриппом А (H1N1) pdm09 // *Вестник клинической медицины*. 2015. Т. 6. С. 24–30. [Tyutyunnikov S.V., Antonov Yu.A., Kuzyakin G.V. Topical application of recombinant interferon alpha in patients with influenza a (H1N1) pdm09. *Bulletin of clinical medicine*, 2015, Vol. 6, pp. 24–30 (In Russ.).]

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 18.02.2020 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — В. В. Малиновская, И. Г. Мосягин. Вклад в сбор данных — В. В. Малиновская, И. В. Коржов. Вклад в анализ данных и выводы — В. В. Малиновская, И. Г. Мосягин. Вклад в подготовку рукописи — И. В. Коржов.

Сведения об авторах:

Малиновская Валентина Васильевна — доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва; ул. Гамалеи, д. 18А; e-mail: info@viferon.su; тел.: 8 (499) 350-93-03; ORCID: 0000-0003-1856-8924;

Мосягин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, начальник медицинской службы Главного командования Военно-Морского Флота; 191055, Санкт-Петербург, Адмиралтейский проезд, д. 1; e-mail: mosyagin-igor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2414-1644;

Коржов Илья Викторович — начальник медицинской службы Военного учебно-научного центра Военно-Морского Флота «Военно-морская академия имени Адмирала Флота Советского Союза Н. Г. Кузнецова»; 197045, Санкт-Петербург, Ушаковская наб., д. 17/1.