



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК [616.98:578.826.1]-085.281.8

Опыт применения индукторов интерферонов в комплексной терапии аденовирусных заболеваний

ЛВОВ Н.И., доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы (05011912@mail.ru)
МАЛЬЦЕВ О.В., кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы
(olegdzein-m@ya.ru)
ЖДАНОВ К.В., член-корреспондент РАН, профессор, полковник медицинской службы
(zhdanovkv@rambler.ru)

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

Аденовирусные заболевания составляют значительную долю в структуре острых респираторных вирусных инфекций у военнослужащих, особенно в неэпидемический по гриппу период. С учетом особенностей клинического течения аденовирусной инфекции, помимо купирования проявлений периода разгара, задачей противовирусной терапии является подавление персистенции аденовирусов и, соответственно, уменьшение частоты развития поздних пневмоний, затяжного и рецидивирующего течения. Ретроспективный анализ опыта применения индукторов интерферонов и интерферонов в терапии аденовирусных заболеваний у молодых лиц выявил, что данные препараты достоверно не уменьшали по сравнению с базовой (патогенетической) терапией частоту развития пневмоний затяжного и рецидивирующего течения.

К л ю ч е в ы е с л о в а: аденовирусные заболевания, противовирусная терапия, индукторы интерферонов.

Lvov N.I., Maltsev O.V., Zhdanov K.V. — Experience in the use of interferon inducers in the complex therapy of adenoviral diseases. Adenoviral diseases account for a significant share in the overall structure of SARS in the military, especially in the non-epidemic for the influenza period. Taking into account the peculiarities of the clinical course of adenovirus infection, in addition to arresting manifestations of the climax period, the task of antiviral therapy is suppression of the adenovirus persistence and, accordingly, a decrease in the incidence of late pneumonia, protracted and recurrent course. A retrospective analysis of the experience of using interferon inducers and interferons in the treatment of adenoviral diseases in young people revealed that these drugs not significantly reduced the incidence of pneumonia, protracted and recurrent course compared with the baseline (pathogenetic) therapy.

Key words: adenoviral diseases, antiviral therapy, interferon inducers.

Аденовирусная инфекция составляет значительную долю в этиологической структуре ОРВИ у лиц молодого возраста в формирующихся организованных коллективах [9, 11, 16, 17]. Особенности течения *острых респираторных заболеваний* (ОРЗ) аденовирусной этиологии являются частое развитие гнойных тонзиллитов, затяжного и рецидивирующего течения, а также ассоциированных с аденовирусами пневмоний, которые могут носить фатальный характер [6, 12]. Поэтому поиск эффективных средств терапии и профилактики аденовирусной инфекции является одной из задач военной медицины.

В настоящее время для терапии ОРЗ негриппозной этиологии, в т. ч. аденовирусных заболеваний, применяют лекарственные препараты с прямым и опосредованным противовирусным действием [3–5, 13]. Ранее нами было показано, что противовирусные препараты с прямым механизмом действия (рибавирин и умифеновир) достоверно уменьшают длительность основных синдромов периода разгара аденовирусного заболевания [10]. Однако существенного влияния на частоту развития пневмоний, затяжного и рецидивирующего течения они не оказали [8]. Это, вероятно, связано с преимущественным действием этиотропных



препаратов на стадию репликации аденовирусов, которая сопровождается клиническими проявлениями периода разгара. Затяжное и рецидивирующее течение аденовирусной инфекции, а также «поздние» пневмонии обусловлены развитием интегративной фазы и длительной персистенцией аденовирусов в лимфоидной ткани. Следует ожидать, что применение противовирусных препаратов с непрямым (главным образом иммунотропным) действием (интерферон и индукторы интерферонов) позволит снизить частоту развития осложнений ОРВИ, в т. ч. аденовирусной этиологии [7].

Цель исследования

Оценить клиническую эффективность противовирусных препаратов с непрямым (иммуномодулирующим) действием в терапии аденовирусных заболеваний у лиц молодого возраста.

Материал и методы

Проанализированы истории болезней 292 пациентов с аденовирусными заболеваниями средней степени тяжести, находившихся ранее на лечении в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова (Санкт-Петербург). Диагноз «аденовирусная инфекция» верифицирован вирусологическими (вирусовыделение и/или ПЦР) и серологическими (РСК и ИФА IgM и/или IgG) лабораторными методами [1, 2, 15]. В анализ были включены истории болезней только тех пациентов, которые поступили в первые 48 ч от начала периода разгара заболевания с неосложненным к моменту поступления и назначения препарата (один из индукторов интерферонов или интерферон) течением. Также в анализ были включены истории болезней пациентов с лабораторно верифицированной аденовирусной инфекцией, которые в этот же период получали только патогенетическую терапию (группа контроля). В результате было сформировано 5 групп сравнения: *I группа* (контроль, 96 пациентов) получала для лечения только базисную терапию (режим, диета, поливитамины и патогенетические средства); *II группа* (58 пациентов) дополнительно к базисной терапии получала меглумина акридонатацетат в таблетках 150 мг внутрь по 4 таблетки на 1-й

и 2-й дни, затем по 2 таблетки на 4-е, 6-е, 8-е сутки. Курс 1,5–3 г (10–20 таблеток); *III группа* (44 пациента) дополнительно к базисной терапии получала индуктор «ранних» интерферонов тилорон 125 мг в таблетках внутрь по 1 таблетке в сутки в течение 1-го и 2-го дня лечения, затем по 1 таблетке через 48 ч — на 4-й и 6-й день назначения; *IV группа* (47 пациентов) дополнительно к базисной терапии получала индуктор поздних интерферонов (кагоцел) 12 мг в таблетках внутрь по 2 таблетки 3 раза в сутки в первые 2 дня лечения, по 1 таблетке 3 раза в сутки — на 3-й и 4-й день лечения (курс 4 дня); *V группа* (47 больных) получала человеческий лейкоцитарный интерферон 250 000 МЕ ингаляционно в аэрозоле средней степени дисперсии 1 раз в сутки в течение 3 дней.

Критериями клинической и лечебно-профилактической эффективности терапии аденовирусных заболеваний были: средняя длительность проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадки; средний день, на который зарегистрирована максимальная температура лихорадочной реакции; средняя длительность респираторных синдромов и кашля, нереспираторных синдромов (конъюнктивит и тонзиллит), а также уменьшение частоты развития затяжного, рецидивирующего и осложненного пневмонией течения заболевания.

Результаты и обсуждение

По срокам начала терапии, полу, возрасту, а также выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадочной реакции на день начала противовирусной терапии сравниваемые группы оказались сопоставимы (табл. 1). Поскольку количество наблюдаемых случаев аденовирусными заболеваниями в каждой группе сравнения было репрезентативным (более 30), в дальнейшем с целью выявления различий был применен математико-статистический анализ с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Средние значения длительности проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации и фебрильной лихорадки, общей длительности лихорадочной реакции, дня развития максимальной температуры тела на фоне терапии, длитель-



ности респираторных синдромов, кашля и некоторых нереспираторных синдромов (конъюнктивит и тонзиллит) представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, индукторы «ранних» и «поздних» интерферонов (меглюмина акридон-ацетат, кагоцел и тилорон) достоверно не влияли на длитель-

Таблица 1

Средние значения выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадочной реакции на день начала противовирусной терапии (M±SD)

Критерий	Противовирусный препарат				
	Базисная, n=96	Меглюмина акридон-ацетат, n=58	Тилорон, n=44	Кагоцел, n=47	Интерферон, n=47
Выраженность интоксикации, баллы	2,6±1,26	2,4±1,35	3,1±1,49	2,5±1,14	3,4±1,23
Температура тела, °C	38,8±0,83	38,6±0,77	39,0±0,67	38,9±0,80	39,0±0,65

Таблица 2

Средние значения длительности синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадки, дня развития максимальной температуры тела, длительности респираторных синдромов, кашля и некоторых нереспираторных синдромов (M±SD)

Критерий	Противовирусный препарат				
	Базисные, n=96	Меглюмина акридон-ацетат, n=58	Тилорон, n=44	Кагоцел, n=47	Интерферон, n=47
Длительность интоксикация, в днях	5,6±1,21	4,5±2,11	5,1±1,66	4,2±1,79	4,3±2,51
Максимальная температура тела, день	2,8±1,84	2,2±1,49	2,1±1,37	1,8±1,03	2,2±1,13
Длительность фебрильной лихорадки, в днях	3,4±1,98	3,0±1,22	2,6±1,59	2,4±1,42	1,6±0,88*
Общая длительность лихорадки, в днях	5,8±2,22	4,9±2,66	4,8±2,91	3,9±1,75	3,4±1,77
Ринит, в днях	7,5±2,48	7,5±2,95	7,3±2,28	8,1±2,27	9,3±2,24
Фарингит, в днях	5,8±1,91	5,1±1,17	4,7±2,53	3,4±2,80	4,5±2,17
Ларингит, в днях	5,6±1,21	5,0±2,54	5,4±2,70	3,5±1,57	5,1±2,25
Трахеит, в днях	5,1±1,21	3,4±2,29	4,0±2,28	3,0±0,61	3,4±1,43
Бронхит, в днях	9,0±3,48	8,7±4,87	7,5±3,62	4,3±3,86	8,7±2,82
Кашель, в днях	8,2±3,42	8,0±6,16	8,2±3,53	7,5±1,32	8,6±2,64
Конъюнктивит, в днях	8,2±3,03	7,0±2,94	8,6±2,91	4,7±2,81	9,0±2,96
Тонзиллит, в днях	6,0±2,64	5,5±2,44	9,6±2,13	3,5±1,82	5,6±2,41

Примечание. * достоверно ($p<0,05$) меньше по сравнению с базисной терапией.



ность общих инфекционных синдромов (интоксикация, длительность фебрильной лихорадки и общая длительность лихорадочной реакции), а также респираторных синдромов (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит), кашля и нереспираторных синдромов (острый конъюнктивит и острый тонзиллит). Применение препарата интерферона продемонстрировало достоверное различие с базисной терапией только по критерию длительности фебрильной лихорадки ($1,6 \pm 0,88$ против $3,4 \pm 1,98$ дня, $p < 0,05$), при этом разницы между временем развития максимальной температуры и общей длительности лихорадки между группами не наблюдалось.

Таким образом, существенным влиянием на длительность общих инфекционных синдромов и синдромов поражения респираторного тракта у больных ОРВИ аденовирусной этиологии противовирусные препараты с непрямым механизмом действия (индукторы интерферонов и интерферон) не обладают. С учетом ранее проведенных исследований препаратами выбора для купирования синдромов периода разгара аденовирусных заболеваний остаются противовирусные препараты прямого действия — рибавирин и умифеновир [8, 10].

Известно, что ОРВИ, в т. ч. аденовирусные заболевания, с неосложненным

гнойными тонзиллитами, синуситами и пневмонией течением обладают свойством спонтанного выздоровления.

В связи с этим, а также выявленными ранее клиническими особенностями течения манифестных форм аденовирусной инфекции наиболее существенным показателем клинической эффективности противовирусных препаратов при лечении больных ОРВИ аденовирусной этиологии является уменьшение частоты развития осложнений, затяжного и рецидивирующего течения заболевания.

Для оценки лечебно-профилактической эффективности противовирусных препаратов по предложенным критериям рассчитали и статистически сравнили по χ^2 -критерию Пирсона частоту развития осложнений (пневмония, гнойный синусит, тубоотит, активация герпетической инфекции), а также затяжного и рецидивирующего течения.

Частота развития (%) пневмоний, синуситов, тубоотитов, рецидивов HSV-инфекции у больных аденовирусными заболеваниями, а также затяжного и рецидивирующего течения при лечении больных аденовирусными инфекциями с применением индукторов интерферонов и интерферона представлена в табл. 3.

Таблица 3

Частота развития осложнений, затяжного течения и рецидивов при лечении больных аденовирусными заболеваниями с применением различных противовирусных препаратов (%)

Осложнения	Используемый в лечении противовирусный препарат (n — количество наблюдений)				
	Базисные, $n=96$	Меглюмина акридонатетат, $n=58$	Тилорон, $n=44$	Кагоцел, $n=47$	Интерферон, $n=47$
Пневмония	19,5	15,5	27,3*	12,8	34,2*
Синусит	32,5	29,3	20,5	38,3	31,7
Туботит	3,9	1,7	4,5	6,4	—
HSV-инфекция	3,9	3,5	2,3	—	7,3
Затяжное течение	15,3	13,8	13,6	12,8	14,6
Рецидив	8,8	10,3	22,7*	14,8	4,8

Примечание. * достоверно ($p < 0,05$) больше по сравнению с базисной терапией.



Сравнительный статистический анализ частоты развития осложненного, затяжного и рецидивирующего течения показал, что применение меглюмина акридоната внутрь, тилорона внутрь, кагоцела внутрь и интерферона ингаляционно достоверно не уменьшало частоту развития осложнений, затяжного и рецидивирующего течения. Более того, по сравнению с базисной терапией применение тилорона достоверно увеличивало частоту пневмоний и рецидивирующего течения, а интерферонов — только пневмоний. В первом случае это может быть связано с тем, что тилороны стимулируют существенную продукцию раннего альфа-интерферона, во втором случае — с тем, что интерферон вводился ингаляционно и при глубоком форсированном дыхании пациентов. Последнее, вероятно, приводило к нисходящему распространению аденовирусов в нижние отделы дыхательных путей и легкие.

Заключение

Таким образом, прямые противовирусные препараты (рибавирин и умифеновир) в комплексной терапии аденовирусных заболеваний средней и тяжелой степени тяжести обладают клинической эффективностью в период разгара, что позволяет рекомендовать эти препараты в качестве препаратов выбора для лечения военнослужащих, больных манифестными формами аденовирусной инфекции. В условиях отсутствия специфической профилактики аденовирусной инфекции, необходимы дальнейшие исследования в области противовирусной терапии аденовирусных заболеваний. Следует ожидать, что комбинированная противовирусная терапия с использованием препаратов прямого и непрямого действия окажет синергидный лечебный и лечебно-профилактический эффект, как было показано, например, при комбинированной терапии гриппа [7, 14].

Литература

1. Агеева М.Р., Яцышина С.Б., Львов Н.И. Преимущество ПЦР-исследования при диагностике респираторной аденовирусной инфекции // Лабораторная служба. — 2016. — № 5 (3). — С. 35–36.
2. Амосова И.В., Тимошичева Т.А., Сверлова М.В. и др. Использование микркултурального иммуноферментного анализа и модифицированного метода иммунофлюоресценции для диагностики аденовирусной инфекции // Клиническая лабораторная диагностика. — 2017. — Т. 62, № 4. — С. 230–235.
3. Булгакова В.А., Поромов А.А., Грекова А.И. и др. Фармако-эпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска // Тер. архив. — 2017. — Т. 89, № 1. — С. 62–71.
4. Жданов К.В., Захаренко С.М., Лихопоев В.П., Львов Н.И. Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний: Методическое пособие. — СПб: ВМедА, 2012. — 21 с.
5. Жданов К.В., Захаренко С.М., Львов Н.И., Мальцев О.В. Грипп и острые респираторные заболевания: диагностика и выбор этиотропной терапии / По матер. : Указания по диагностике, лечению и профилактике острых респираторных заболеваний и гриппа в Вооруженных Силах Российской Федерации // Воен.-мед. журн. — 2016, Т. 337, № 2. — С. 3, 4 вкл.
6. Иванов, В.В., Харитонов М.А., Грозовский Ю.Р. Тяжелая вирус-ассоциированная пневмония у военнослужащих // Вестник Рос. воен.-мед. акад. — 2015. — № 1. — С. 146–152.
7. Лобзин Ю.В., Львов Н.И. Индукторы интерферона в терапии острых респираторных заболеваний: проблемы и перспективы (Обзор литературы) // Воен.-мед. журн. — 2001. — Т. 322, № 11. — С. 41–50.
8. Львов Н.И. Аденовирусная инфекция у военнослужащих: клиника, диагностика и лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 2016. — 313 с.
9. Львов, Н.И. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Мальцев О.В., Гришин И.С., Передельский Е.В. Клинико-эпидемиологическое значение аденовирусной инфекции у военнослужащих // Воен.-мед. журн. — 2013. — Т. 334, № 8. — С. 19–25.
10. Львов, Н.И., Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Малеев В.В. Опыт применения противовирусных препаратов при острых респираторных заболеваниях аденовирусной этиологии // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, № 4. — С. 65–71.
11. Львов Н.И., Писарева М.М., Мальцев О.В. и др. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 62–70.
12. Львов, Н.И., Соминина А.А., Жданов К.В., Лобзин Ю.В. Особенности клинического течения острых респираторных заболеваний, вызванных аденовирусами эпидемически значимых серотипов // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 5–11.



13. Лютов В.В., Блинда И.В., Грибова Л.Н. и др. Алгоритмы действий военного врача при поступлении больных гриппом, ОРЗ, пневмонией, генерализованной формой менингококковой инфекции: Методические указания. — СПб, 2016. — 32 с.

14. Попов А.Ф., Симакова А.И., Дмитренко К.А., Щелканов М.Ю. Повышение противогриппозной эффективности Осельтамивира (Тамифлю®) и Умифеновира (Арбидол®) путем сочетанного применения с Кагоцелом // Антибиотики и химиотерапия. — 2017. — Т. 62, № 1–2. — С. 25–29.

15. Янина М.А., Комиссаров А.Б., Львов Н.И., Осидак Л.В. Определение генотипов адено-

вируса в образцах, полученных от больных ОРВИ // Молекулярная диагностика. — 2014. — Т. 1. — С. 336–337.

16. Lvov N., Peredelsky E., Grishin I. et al. Frequency of isolation of adenovirus in young people from organized groups and the clinical significance of relevant serotypes // 3rd Pan European Congress of Military Medicine: scientific abstracts. — Belgrade, 2014. — P. 139.

17. Zhdanov K.V., Lvov N.I., Maltsev O.V. et al. Main Aetiological Features of Acute Respiratory Viral Diseases in Young People of Draft Age and Conscripts During the 2013–2014 Epidemic Season // International Review of the Armed Forces Medical Services. — 2016. — Vol. 89, N 2. — P. 58–63.

ЛЕНТА НОВОСТЕЙ

В Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова прошло заседание Ученого совета, на котором начальник ВМА им. С.М.Кирова **Александр Фисун** вручил награды Министерства обороны Российской Федерации ряду сотрудников.

Приказом министра обороны РФ медалью «За укрепление боевого содружества» награжден начальник кафедры (акушерства и гинекологии), главный гинеколог МО РФ полковник медицинской службы **Андрей Шмидт**.

Медаль «За воинскую доблесть» I степени «за высокие показатели в служебной деятельности и воинскую доблесть, проявленную при исполнении военной службы» вручена начальнику I кафедры (терапии усовершенствования врачей) полковнику медицинской службы **Владимиру Салухову**.

Медаль «За воинскую доблесть» II степени получил начальник Центральной патологоанатомической лаборатории (МО РФ) — главный патологоанатом военного ведомства полковник медицинской службы **Вадим Чирский**.

Департамент информации и массовых коммуникаций

Министерства обороны Российской Федерации, 1 марта 2018 г.

https://function.mil.ru/news_page/country/more.htm?id=12164968@egNews

В 3-м Центральном военном клиническом госпитале им. А.А.Вишневого прошла VIII Научно-практическая конференция по реконструктивной челюстно-лицевой хирургии «Реабилитация при заболеваниях и травмах челюстно-лицевой области».

Организаторами мероприятия стали Главное военно-медицинское управление МО РФ, ЦВКГ им. А.А.Вишневого, Стоматологическая ассоциация России, секция челюстно-лицевых хирургов и врачей-стоматологов военизированных ведомств, Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Общероссийская федерация специалистов по лечению заболеваний органов головы и шеи.

В работе мероприятия с докладами и мастер-классами приняли участие ведущие специалисты в области стоматологии, челюстно-лицевой и реконструктивно-восстановительной хирургии. Открыл конференцию начальник ЦВКГ им. А.А.Вишневого генерал-майор медицинской службы **Александр Есипов**.

В рамках конференции прошла уникальная онлайн-демонстрация операции по установке трансскуловых имплантатов при полной адентии и выраженной атрофии верхней челюсти, выполненная профессором **В.Б.Хышовым**.

Департамент информации и массовых коммуникаций

Министерства обороны Российской Федерации, 16 февраля 2018 г.

https://function.mil.ru/news_page/country/more.htm?id=12130067@egNews