

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2017

УДК 616.373:578.245].03:616.921.5

Сологуб Т.В.<sup>1</sup>, Мидикари А.С.<sup>2</sup>, Агафонов В.Н.<sup>3</sup>, Суздальцев А.А.<sup>4</sup>, Цветков В.В.<sup>1</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГРИППОМ А(H1N1)PDM09

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, Россия, пр. Попова, д. 15/17;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Минздрава России, 295007, г. Симферополь, Россия, бульвар Ленина, д. 5/7;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, 163000, г. Архангельск, Россия, Троицкий, д. 51;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия, ул. Чапаевская, д. 89

*В период эпидемического подъема заболеваемости гриппом 2015–2016 гг. на базе инфекционных стационаров Симферополя, Архангельска и Самары проведено многоцентровое сравнительное исследование по оценке эффективности и экономической целесообразности двух альтернативных схем лечения больных гриппом А(H1N1)pdm09. В исследование были включены 88 больных, имеющих лабораторно-подтвержденный диагноз гриппа А(H1N1)pdm09. Пациенты основной группы (n = 46) получали комплексную терапию с использованием противовирусных (осельтамивир) и иммуномодулирующих (интерферон-гамма) средств. Пациенты контрольной группы (n = 40) получали только противовирусную терапию (осельтамивир). Для оценки эффективности и экономической целесообразности двух различных схем терапии проведен анализ исходов заболевания: выписка из стационара до 10 дня болезни и отсутствие симптомов заболевания к 3–6 дню лечения. Установлено, что включение рекомбинантного интерферона-гамма в схему лечения пациентов с гриппом А(H1N1)pdm09 способствует более быстрому купированию катаральных и респираторных симптомов заболевания: отсутствие сухого кашля к 3–6 дню лечения (ОР = 1,43, 95% ДИ 0,86–2,38), ринита (ОР = 1,21, 95% ДИ 1,05–1,40) и одышки (ОР = 1,28, 95% ДИ 1,06–1,54). Кроме того, включение рекомбинантного интерферона-гамма в схему лечения больных гриппом А(H1N1)pdm09 способствовало существенному сокращению сроков выздоровления и выписки из стационара (ОР = 1,39, 95% ДИ 0,97–2,00). Клинико-экономический анализ применения двух альтернативных схем лечения показал, что включение рекомбинантного интерферона-гамма в терапию больных гриппом А(H1N1)pdm09 экономически целесообразно.*

Ключевые слова: грипп; грипп А(H1N1)pdm09; лечение гриппа; противовирусная терапия гриппа; иммуномодулирующая терапия гриппа; интерферон-гамма, осельтамивир, Тамифлю, Ингарон.

Для цитирования: Сологуб Т.В., Мидикари А.С., Агафонов В.Н., Суздальцев А.А., Цветков В.В. Эффективность и целесообразность использования рекомбинантного интерферона гамма в комплексной терапии больных гриппом А(H1N1)pdm09. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (2): 58–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-2-58-63>

Sologub T.V.<sup>1</sup>, Midikari A.S.<sup>2</sup>, Agafonov V.N.<sup>3</sup>, Suzdalcev A.A.<sup>4</sup>, Tsvetkov V.V.<sup>1</sup>

### EFFICIENCY AND PERFORMANCE OF THE USE OF RECOMBINANT INTERFERON GAMMA IN COMPLEX THERAPY OF INFLUENZA A(H1N1)PDM09 PATIENTS

<sup>1</sup>Research Institute of Influenza, 15/17, Popova pr., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation;

<sup>2</sup>S. I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7, Lenina boulevard, Simferopol, 295007, Russian Federation;

<sup>3</sup>Northern State Medical University, 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation;

<sup>4</sup>Samara State Medical University, Chapaevskaya, 89, Samara, 443099, Russian Federation

*In the period of the epidemic rise in the incidence rate of influenza in 2015–2016 on the basis of infectious hospitals in Simferopol, Arkhangelsk and Samara, there performed a multicenter to evaluate the effectiveness and economic feasibility of two alternative treatment regimens for influenza A (H1N1) pdm09 patients. The study included 88 patients with a laboratory-confirmed diagnosis of influenza A (H1N1)pdm09. Patients of the main group (n = 46) received complex therapy with the use of antiviral (oseltamivir) and immunomodulating (interferon gamma) agents. Patients of the control group (n = 40) received only antiviral therapy (oseltamivir). To assess the effectiveness and economic feasibility of the two different treatment regimens, the outcome of the disease was analyzed: the discharge the hospital up to the 10th day of the illness and no symptoms of the disease by the 3–6th day of treatment. The supplementation of recombinant interferon gamma in the treatment regimen of influenza A (H1N1) pdm09 patients was found to promote the faster release of catarrhal and respiratory symptoms of the disease: the absence of dry cough by the 3–6th day of treatment (RR = 1.43, 95% CI: 0.86 - 2.38), rhinitis (RR 1.21, 95% CI 1.05–1.40) and dyspnea (RR = 1.28, 95% CI: 1.06–1.54). In addition, the supplementation of recombinant interferon gamma in the treatment regimen of patients with influenza A (H1N1)pdm09 promoted a significant shortening of time of the recovery and discharge from the hospital (RR = 1.39, 95% CI: 0.97 - 2.00). Clinical and economic analysis of the use of two alternative treatment regimens has shown the supplementation of recombinant interferon gamma in the therapy of influenza A (H1N1) pdm09 patients to be economically favorable*

Key words: influenza; influenza A (H1N1) pdm09; influenza treatment; antiviral flu therapy; immunomodulatory therapy for influenza; interferon gamma; Tamiflu; Ingaron.

Для корреспонденции: Сологуб Тамара Васильевна, доктор мед. наук, проф., советник директора ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: [sologub@influenza.spb.ru](mailto:sologub@influenza.spb.ru)

**For citation:** Sologub T.V., Midikari A.S., Agafonov V.N., Suzdalcev A.A., Tsvetkov V.V. Efficiency and performance of use of recombinant interferon gamma in complex therapy of patients with influenza A(H1N1) pdm09. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2017; 22(2): 58-63. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-2-58-63>

**For correspondence:** Tamara V. Sologub, MD, PhD, Dsci., professor, adviser of the Director of the Research Institute of Influenza, 15/17, Popova pr., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation. E-mail: [sologub@influenza.spb.ru](mailto:sologub@influenza.spb.ru)

**Information about authors:**

Sologub T.V., <http://orcid.org/0000-0002-5247-6372>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 21.03.2017

Accepted 24.03.2017

## Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – одни из самых распространенных заболеваний в мире, их вполне оправданно относят к убиквитарным болезням. Ведущее место в их структуре принадлежит гриппу, ежегодные эпидемии которого наносят огромный социально-экономический ущерб. По данным экспертов ВОЗ, от гриппа и его осложнений ежегодно в мире умирают от 200 до 500 тыс. человек, а экономические потери в год составляют 1–6 млн долларов США на 100 тыс. населения. Почти 90% населения как минимум раз в год переносят одну из респираторных вирусных инфекций. Такая высокая заболеваемость связана с урбанизацией, мощными миграционными процессами, легкостью реализации механизма передачи, а также высокой изменчивостью вирусов.

Восприимчивость к гриппу очень высокая у людей всех возрастных групп, но наибольшее количество заболеваний наблюдают у детей в возрасте 1–14 лет (37%), что в 4 раза выше, чем у пожилых (10%). Относительно редки случаи гриппа только среди детей первых месяцев жизни, которые получили пассивный иммунитет от матери; с 6 мес дети могут легко быть инфицированы вирусом гриппа. Для того чтобы произошло инфицирование, вирус гриппа должен преодолеть факторы неспецифической защиты дыхательных путей. Преодолев сопротивление ослабленных ресничек, возбудитель попадает в слизистую оболочку носоглотки, подвергается воздействию высокоактивного секрета слизистых желез, которые содержат значительное количество N-ацетилнейраминовой кислоты. Эти биологически активные вещества способны ингибировать активность вируса гриппа. Активность биологически активных веществ меняется в зависимости от времени года. Максимальную активность они проявляют в летне-осенний период, в то время как в период максимального подъема заболеваемости (зимне-весенний) содержание ингибиторов резко снижается. Именно поэтому в этот период года наблюдают сезонный подъем заболеваемости и развитие эпидемий. Следует отметить, что грипп до настоящего времени остается практически неконтролируемой и малоуправ-

ляемой инфекцией. Показатель смертности от неосложненного сезонного гриппа невысок и составляет 0,01–0,2%, однако у пациентов из групп риска (лица старше 65 лет; дети младших возрастных групп; пациенты с хронической сердечно-сосудистой и легочной патологией; лица, имеющие эндокринную патологию и ожирение) показатель смертности значительно выше. В России для профилактики и лечения гриппа традиционно используют индукторы и препараты интерферонов – многофункциональных белков, обладающих, в том числе неспецифической противовирусной активностью. Рекомбинантный интерферон-гамма в нашей стране представлен отечественным препаратом Ингарон [1].

Интерферон-гамма продуцируют как Т-лимфоциты (Т-хелперы 1 типа и цитолитические Т-лимфоциты), так и натуральные киллеры, В-лимфоциты, НКТ-клетки, а также антигенпрезентирующие клетки: моноциты, макрофаги и дендритные клетки [2]. Секретия интерферона-гамма клетками, участвующими в реализации врожденных иммунных реакций, играет важную роль на ранних этапах защиты организма от инфекции. На этапе развития адаптивного иммунного ответа главными источниками интерферона-гамма в больших количествах становятся уже Т-лимфоциты [3]. В регуляции продукции интерферона-гамма принимают участие такие цитокины, как интерлейкин-12 и интерлейкин-18. Стимуляция макрофагов, натуральных киллеров и Т-лимфоцитов этими цитокинами сопровождается повышением продукции интерферона-гамма [4]. Антагонисты интерферона-гамма – интерлейкин-4 и интерлейкин-10. Кроме того, негативная регуляция продукции и секретии интерферона-гамма происходит также под действием фактора некроза опухоли альфа и глюкокортикоидов [5].

Интерферон-гамма при секретии влияет как на саму секретирующую его клетку, так и на расположенные рядом клетки через соответствующие рецепторы [6]. Интерферон-гамма в активном состоянии является гомодимером, т. е. состоит из двух идентичных субъединиц. Специфические рецепторы локализованы на поверхности большинства кле-

ток организма, но экспрессия этих рецепторов варьирует в различных клетках. Рецептор также организован из двух субъединиц, поэтому образование комплекса включает димеризацию рецептора, индуцированную молекулой интерферона гамма [7]. Активированный рецептор сразу взаимодействует с транскрипционным регулятором STAT-1 и двумя типами протеинкиназ, которые являются основными в трансформации внешнего сигнала во внутриклеточный. Протеинкиназы фосфорилируют фактор STAT-1, что также приводит к его димеризации, и в такой форме он способен транспортироваться в клеточное ядро и связываться с регуляторными последовательностями генов, вовлеченных в клеточный ответ на данный стимул. Результатами активации этих генов становятся формирование клеточной защиты, например от вирусной инфекции, включение синтеза интерлейкинов и, в частности, интерлейкина-12 как важного «партнера» интерферона-гамма в противостоянии бактериальным и вирусным инфекциям. Наряду с интерлейкином-2, интерлейкином-12 и фактором некроза опухоли альфа интерферон-гамма обладает выраженным иммуномодулирующим действием, служит индуктором клеточного звена иммунитета, и его относят к основным провоспалительным цитокинам. Роль интерферона-гамма в регуляции факторов врожденного иммунного ответа – ключевая в реализации иммунной защиты организма от острых вирусных инфекций, таких как грипп и другие ОРВИ. Первые клетки иммунной системы, которые встречаются с вирусом, – альвеолярные макрофаги и дендритные клетки. Детекция молекулярных сигналов опасности способствует изменению функционального состояния этих клеток, что чрезвычайно важно для формирования очага воспаления, привлечения в очаг воспаления других иммунокомпетентных клеток, активации микробцидной активности макрофагов и регуляции последующего развития высокоспецифических иммунных реакций. Таким образом, интерферон-гамма, продуцируемый в большом количестве на этапе развития высокоспецифического иммунного ответа, может оказывать повторное стимулирующее действие на клетки, участвующие в реализации неспецифической иммунной защиты нашего организма. Так, активация антигенпрезентирующих клеток сопровождается повышением на поверхности этих клеток экспрессии адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1) и хемокинов (IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1 $\alpha/\beta$ , RANTES), что обеспечивает миграцию в очаг воспаления других иммунокомпетентных клеток. Под действием интерферона-гамма происходит созревание плазмацитоидных дендритных клеток с последующей продукцией ими большого количества интерферонов I типа. Еще одно очень важное биологическое свойство интерферона-гамма – на-

личие не только опосредованного, но и прямого неспецифического противовирусного действия. Известно, что некоторые вирусы гриппа способны к ингибированию как продукции, так и защитного действия интерферонов I типа. В связи с этим противовирусные эффекты интерферона-гамма представляют большой интерес в плане лечения и профилактики ОРВИ. Механизм противовирусного действия интерферона-гамма заключается в индукции ключевых противовирусных белков, таких как PKR, 2'-5'-олигоденилатсинтетаза, ADAR, GBP1, GBP2. Протеинкиназа разрушает фактор инициации синтеза белка с матричной РНК, что подавляет белковый синтез. Олигоденилатсинтетаза в свою очередь активирует эндонуклеазу, которая участвует в процессах деструкции вирусных мРНК. Роль интерферона-гамма в процессах ингибирования внедрения вируса в клетки и его «раздевания», репликации вирусных РНК и ДНК, синтеза и сборки вирусных белков была исследована на различных моделях вирусных инфекций в системах *in vitro* и *in vivo* [8].

*Цель настоящего исследования* – оценка эффективности включения в схему лечения больных гриппом рекомбинантного интерферона-гамма (препарат Ингарон).

#### Материалы и методы

В период эпидемического подъема заболеваемости гриппом 2015–2016 гг. на базе инфекционных стационаров Симферополя, Архангельска и Самары проведено многоцентровое сравнительное исследование. Всего в исследование были включены 88 пациентов в возрасте старше 18 лет, подписавших информированное согласие и имеющих лабораторно-подтвержденный диагноз гриппа А(H1N1)pdm09. Диагностику гриппа проводили методом полимерной цепной реакции в режиме реального времени с использованием комплекта реагентов по протоколу CDC (Атланта, США), а также наборов АмплиСенс Influenza virus A/H1-swine-FL (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Материалом для диагностики гриппа служили назофарингеальные мазки, взятые в день поступления. Среди всех пациентов, включенных в исследование, были 47 мужчин и 41 женщина. Из данных анамнеза известно, что ни один пациент ранее не был привит против гриппа, а 21,6% пациентов ( $n = 19$ ) имели сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Абсолютное большинство больных, включенных в исследование, поступили в стационар на 3–4 день от начала болезни. У 76,1% пациентов ( $n = 67$ ) заболевание началось остро с повышения температуры тела более 38°C и развития системных проявлений, таких, как боли в мышцах и суставах, головная боль и боли/дискомфорт при движении глазных яблок. Среди катаральных проявлений гриппа у

большинства пациентов наблюдали наличие сухого надсадного кашля (91,1%,  $n = 80$ ), болей в горле/царапающих болей за грудиной (68,4%,  $n = 60$ ) и ринита (48,8%  $n = 43$ ). Реже пациенты жаловались на тошноту (18,2%,  $n = 16$ ), жидкий стул (10,6%,  $n = 9$ ) и боли в животе разлитого характера (26,1%,  $n = 23$ ). Все пациенты находились под наблюдением как минимум в течение 7 дней от момента поступления в стационар. После выписки из стационара пациентов продолжали наблюдать амбулаторно. Из 88 больных двое были исключены из исследования в связи с отзывом информированного согласия и отказом от стационарного лечения или амбулаторного наблюдения.

Для оценки эффективности включения в схему лечения рекомбинантного интерферона-гамма все пациенты случайным образом были разделены на две группы. Основную группу составили 46 больных гриппом А(Н1N1)рdm09, которые получали комбинированную терапию с использованием ингибитора нейраминидазы (осельтамивир, перорально по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней) и рекомбинантного интерферона-гамма (Ингарон, интраназально по 2 капли в каждый носовой ход 5 раз в день в течение 3 дней). Средний возраст пациентов основной группы составил  $38,44 \pm 12,84$  лет, среднее время от начала болезни до госпитализации –  $2,83 \pm 1,70$  дней. В контрольную группу вошли 40 пациентов с гриппом А(Н1N1)рdm09, которые получали только противовирусную терапию (осельтамивир, перорально по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней). Средний возраст пациентов контрольной группы составил  $43,35 \pm 21,80$  лет, среднее время от начала болезни до госпитализации –  $3,25 \pm 2,07$  дней. В период стационарного лечения пациентов обеих групп ежедневно наблюдал врач-инфекционист. Всем больным проводили двукратную оценку жизненно важных показателей (температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и артериальное давление), а также динамическую оценку выраженности ключевых симптомов заболевания: боль и ломота в мышцах и суставах, головная боль, сухой или влажный кашель, одышка, боль в горле и ринит. При поступлении и выписке из стационара всем пациентам проводили клинический (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, абсолютное содержание нейтрофилов и лимфоцитов, СОЭ) и биохимический (активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, общий билирубин, глюкоза, креатинин, общий белок, альбумин, С-реактивный белок) анализы крови. Для оценки эффективности и экономической целесообразности двух различных схем терапии проведен анализ исходов заболевания: выписка из стационара до 10 сут болезни и отсутствие симптомов заболевания к 3–6 сут лечения.

Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программной среды статистического анализа R. В качестве мер центральной тенденции рассчитывали значения среднего арифметического и медианы. В качестве мер изменчивости данных рассчитывали значения дисперсии, среднего квадратического отклонения и квартилей. Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Для оценки достоверности межгрупповых различий по количественным (метрическим) и порядковым (балльным или полуметрическим) признакам использовали параметрические ( $t$ -критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни, Уилкоксона) методы. Уровень значимости был принят  $\alpha \leq 0,05$ . Для оценки эффективности терапии проводили расчет показателей относительного риска (ОР) наступления благоприятного исхода в различных группах больных с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки экономической целесообразности двух альтернативных схем лечения проведен расчет коэффициентов затратной эффективности как отношение стоимости терапии к показателю ее эффективности. В статье количественные значения приведены в виде  $M \pm S$ , где  $M$  – среднее значение, а  $S$  – стандартное отклонение.

## Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ динамики клинической картины заболевания показал, что у пациентов, получавших рекомбинантный интерферон-гамма, к 3–6 сут лечения было отмечено более выраженное снижение частоты выявления основных симптомов гриппа (табл. 1).

Установлено, что показатели частоты выявления таких катаральных проявлений гриппа, как сухой кашель и ринит, к 3–6 сут лечения были существенно ниже среди пациентов, получавших противовирусную терапию с включением рекомбинантного интерферона-гамма. Так, при посту-

Таблица 1  
Частота выявления основных симптомов гриппа в динамике (абс./%)

Симптомы	Основная группа ( $n = 46$ )		Контрольная группа ( $n = 40$ )	
	1–3 день	3–6 день	1–3 день	3–6 день
Боль и ломота в мышцах и суставах	14/30,4	2/4,3	14/35,0	5/12,5
Головная боль	24/52,2	1/2,2	28/70,0	4/10,0
Сухой кашель	44/95,6	23/50,0	35/87,5	26/65,0
Одышка	14/30,4	2/4,3	14/35,0	10/25,0
Боль в горле	29/63,0	3/6,5	15/37,5	6/15,0
Ринит	10/21,7	0/0,0	12/30,0	7/17,6

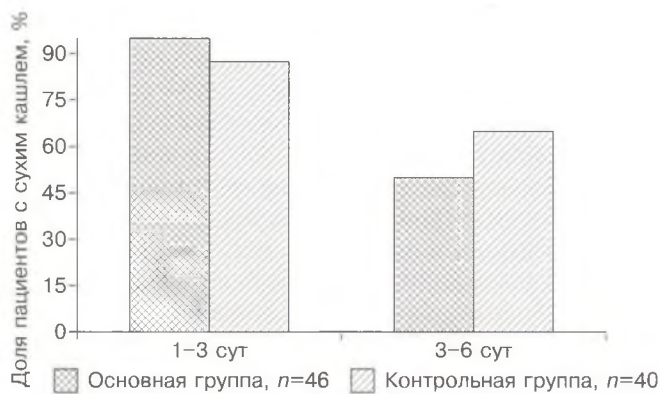


Рис. 1. Доля пациентов с сухим кашлем в различные периоды лечения.

плении в стационар сухой кашель наблюдали у 95,6% и 87,5% пациентов основной и контрольной групп соответственно. К 3-6 сут лечения лишь 50% больных основной группы продолжали предъявлять жалобы на наличие сухого кашля, в то время как среди пациентов контрольной группы наличие сухого кашля наблюдали у 65% больных (рис. 1).

Таким образом, частота наступления благоприятного исхода заболевания (отсутствие сухого кашля к 3-6 сут лечения) среди пациентов, получавших комбинированную терапию, была в 1,43 раза выше, чем среди пациентов, получавших только противовирусную терапию (OR = 1,43, 95% ДИ 0,86-2,38). Заложенность носа при поступлении в стационар отмечена у 21,7 и 30% пациентов основной и контрольной групп соответственно. Однако уже к 3-6 сут лечения ни один больной, получавший комбинированную терапию, не предъявлял жалобы на заложенность носа, в то время как среди пациентов контрольной группы проявления ринита сохранялись у 17,6% больных (рис. 2). Частота наступления благоприятного исхода заболевания (отсутствие ринита к 3-6 сут лечения) среди пациентов основной группы была в

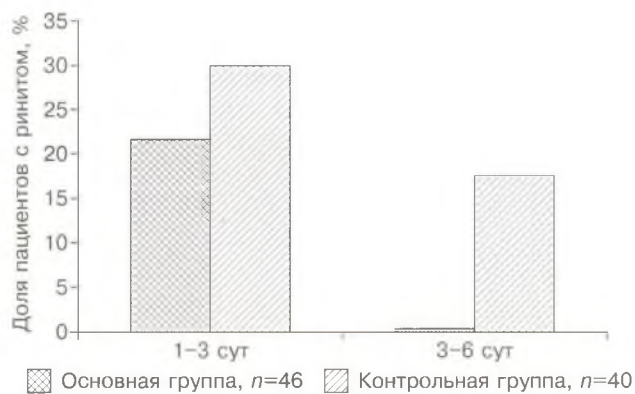


Рис. 2. Доля пациентов с ринитом в различные периоды лечения.

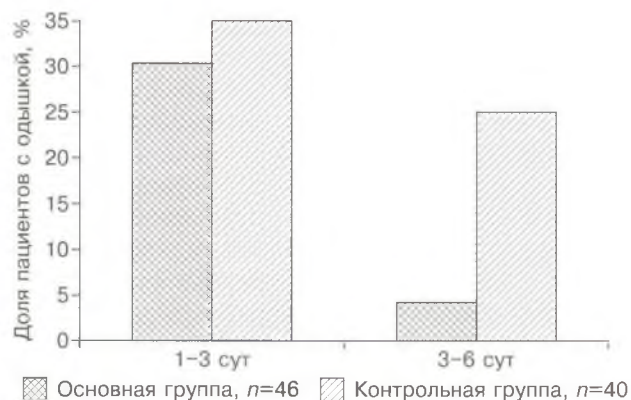


Рис. 3. Доля пациентов с одышкой в различные периоды лечения.

1,21 раза выше, чем среди пациентов контрольной группы (OR = 1,21, 95% ДИ 1,05-1,40).

Одышку при поступлении в стационар наблюдали у 30,4 и 35% больных основной и контрольной групп соответственно. К 3-6 сут лечения одышка сохранялась лишь у 4,3% больных, получавших рекомбинантный интерферон-гамма, в то время как среди пациентов, получавших только противовирусную терапию, к 3-6 сут лечения одышка продолжала сохраняться у 25% больных (рис. 3). Таким образом, было установлено, что частота наступления благоприятного исхода заболевания (отсутствие одышки к 3-6 сут лечения) среди пациентов основной группы была в 1,28 раза выше, чем среди пациентов контрольной группы (OR = 1,28, 95% ДИ 1,06-1,54).

Показатели частоты наступления таких благоприятных исходов заболевания, как отсутствие симптомов интоксикации и боли в горле к 3-6 сут лечения, среди пациентов, получавших рекомби-

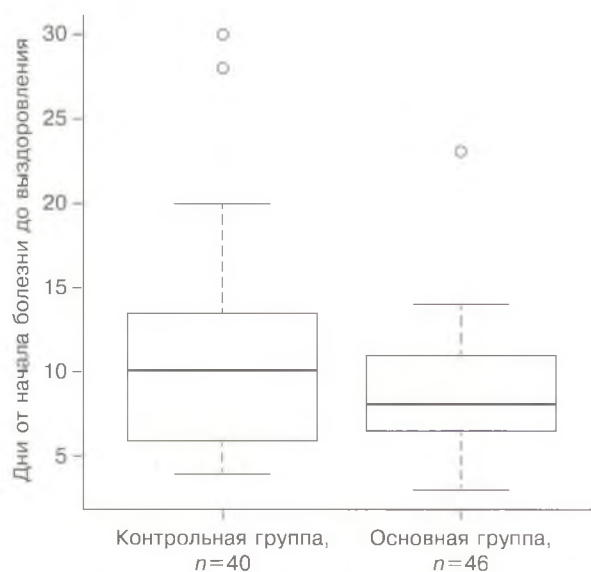


Рис. 4. Сроки выздоровления пациентов с гриппом А(Н1N1).

Таблица 2

Расчет коэффициентов затратной эффективности двух альтернативных схем лечения больных гриппом с учетом сроков выздоровления и выписки из стационара

Параметры	Основная группа (n = 46)	Контрольная группа (n = 40)
Стоимость, руб.	851,74 (Тамифлю) + 218,16 (Ингарон) = 1069,9	851,74 (Тамифлю)
Доля пациентов, выписанных до 10 дня болезни, %	0,70	0,50
Коэффициент затратной эффективности, руб./ед.	1528,43	1703,48

Таблица 3

Расчет коэффициентов затратной эффективности двух альтернативных схем лечения больных гриппом с учетом купирования катаральных симптомов заболевания

Параметры	Основная группа (n = 46)	Контрольная группа (n = 40)
Стоимость, руб.	851,74 (Тамифлю) + 218,16 (Ингарон) = 1069,9	851,74 (Тамифлю)
Доля пациентов, не имеющих сухого кашля к 3–6 дню лечения, %	0,50	0,35
Коэффициент затратной эффективности, руб./ед.	2139,80	2433,54

нантный интерферон-гамма, были сопоставимы с аналогичными показателями в контрольной группе. Однако включение препарата Ингарон в схему лечения больных гриппом А(Н1N1)pdm09 способствовало существенному сокращению сроков выздоровления (рис. 4). Так, частота наступления благоприятного исхода заболевания (выздоровление до 10 сут болезни) среди пациентов основной группы была в 1,39 раза выше, чем среди пациентов контрольной группы (ОР = 1,39, 95% ДИ 0,97–2,00).

Клинико-экономический анализ применения двух альтернативных схем лечения показал, что включение препарата Ингарон в терапию больных гриппом А(Н1N1)pdm09 экономически целесообразно. Комплексная противовирусная и иммуномодулирующая терапия больных гриппом была несколько дороже, однако и более эффективной, чем только лишь противовирусная терапия. Так, при оценке сроков выздоровления пациентов коэффициент затратной эффективности в группе больных, получавших комплексную терапию, составил 1528,43, что было в 1,12 раз меньше, чем в контрольной группе (табл. 2).

При оценке показателей частоты достижения благоприятного исхода (отсутствие сухого кашля к 3–6 сут лечения) коэффициент затратной эффективности составил 2139,80 и 2433,54 в основной и контрольной группах соответственно (табл. 3).

## Выводы

Грипп А(Н1N1)pdm09 характеризуется острым началом заболевания, повышением температуры тела более 38°C и наличием выраженных симптомов интоксикации (общая слабость, головная боль, мышечные и суставные боли, боли в области глазных яблок).

Терапия больных гриппа должна быть комплексной и включать как препараты прямого противовирусного действия, так и иммуномодулирующие средства, в частности рекомбинантный интерферон-гамма.

Включение в терапию рекомбинантного интерферона-гамма (препарат Ингарон) способствует более быстрому купированию катаральных и респираторных симптомов заболевания. Так, частота исчезновения одышки у лиц, получавших препарат Ингарон, к 3–6-м суткам лечения была в 1,28 раза выше, чем у больных, получавших только препарат осельтамивир.

Включение в терапию препарата Ингарон способствует более быстрому выздоровлению и сокращению сроков госпитализации. Частота наступления благоприятного исхода заболевания (выздоровление до 10 сут болезни) среди пациентов, получавших препарат Ингарон, была в 1,39 раз выше, чем среди больных, получавших только препарат осельтамивир.

Таким образом, включение препарата Ингарон в комплексную терапию больных гриппом А(Н1N1)pdm09 экономически целесообразно.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Subramaniam P.S., Torres B.A., Johnson H.M. So many ligands, so few transcription factors: a new paradigm for signaling through the STAT transcription factors. *Cytokine*. 2001; 15: 175–87.
2. Frucht D.M., Fukao T., Boqdan C., Schindler H., O'shea J.J. et al. IFN-gamma production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge. *Trends Immunol*. 2001; 22: 556–60.
3. Adams D.O. Molecular interactions in macrophage activation. *Trends Immunol*. 1989; 10: 33–5.
4. Munder M., Mallo M., Eichmann K., Modolell M. Murine macrophages secrete interferon gamma upon combined stimulation with interleukin (IL)-12 and IL-18: a novel pathway of autocrine macrophage activation. *J. Exp. Med*. 1998; 187: 2103–8.
5. Sen G.C. Viruses and interferons. *Annu. Rev. Microbiol*. 2001; 55: 255–81.
6. Young H.A., Hardy K.J. Role of interferon-gamma in immune cell regulation. *J. Leukoc. Biol*. 1995; 58: 373–81.
7. Bach E.A., Aguet M., Schreiber R.D. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling. *Annu. Rev. Immunol*. 1997; 15: 563–91.
8. Bot A., Bot S., Bona C.A. Protective role of gamma interferon during the recall response to influenza virus. *J. Virol*. 1998; 72 (8): 6637–45.

Поступила 21.03.2017  
 Принята в печать 24.03.2017