

УДК 615.21/26

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФЕРОНА И ОЦЕНКА ЕГО БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

**Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Смагина А.Н., Шульдяков А.А.**

*ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет*

*им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург;*

*ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет*

*им. академика И.П. Павлова»;*

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет*

*им. В.И. Разумовского», Саратов, e-mail: mr@nextmail.ru*

Представлена клиническая симптоматика респираторных вирусных инфекций (гриппа, аденовирусной инфекции, риновирусной инфекции, энтеровирусных инфекций, парагриппозной инфекции) у детей. Описаны вопросы дифференциальной диагностики острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. Представлен механизм действия раннего индуктора интерферона 1 и 2 типов – циклоферона, описаны т интерферониндуцирующее, иммуотропное, противовирусное действие. Охарактеризованы влияние циклоферона на продукцию цитокинов, и описан эффект препарата как стимулятора образования дефектнтерферирующих вирусных частиц. Установлена безопасность препарата при респираторной патологии, как средства экстренной неспецифической иммунопрофилактики и лечения больных с ОРВИ и гриппом, подтверждена эффективность при респираторных вирусных инфекциях и бронхите у детей. Подробно описана микоплазменная инфекция у детей и представлена эффективность циклоферона в лечении, показано сокращение лихорадочного периода, интоксикации, снижение длительности катарального симптома, бронхиальной обструкции. На этом фоне отмечено усиление параметров неспецифической защиты ( макрофагальной активности, синтеза интерферона, концентрации иммуноглобулина А, включая и секреторный его компонент). Охарактеризованы эффекты циклоферона в комплексной терапии детей с микст-инфекциями (ОРВИ+герпес-инфицирование), показано, что при бронхолегочных осложнениях у больных с ОРВИ наблюдается легкое течение заболевания. Показана значимость вирусно-бактериальных ассоциаций (вирусно-хламидиозной и вирусно-микоплазменной) у детей с обструктивными бронхитами. Применение циклоферона способствовало предотвращению эпизодов обструктивного бронхита.

**Ключевые слова:** респираторные вирусные инфекции, бронхит, микоплазменная инфекция, циклоферон, цитокины, иммунный ответ

## PERFORMANCE AND EVALUATION OF ITS CYCLOFERON SAFETY RESPTIRATORNYH VIRUS INFECTION IN CHILDREN

**Romantsov M.G., Melnikova I.Y., Smagina A.N., Shuldyakov A.A.**

*GBOU VPO «Northwestern State Medical University II Mechnikova», St. Petersburg;*

*GBOU VPO «Saint-Petersburg State Medical University. Pavlov»*

*GBOU VPO «Saratov State Medical University im. V.I. Razumovskogo»,*

*Saratov, e-mail: mr@nextmail.ru*

Presented clinical symptoms of respiratory viral infections (influenza, adenovirus infection, rhinovirus infection, enteroviral infection, parainfluenza infection) in children. We describe the issues of differential diagnosis of acute respiratory viral infections and flu. The mechanism of action of interferon inducer early types 1 and 2 – cycloferon are described interferon-t, immunotropic, antiviral effect. We characterize the effect on cytokine production cycloferon, and described the drug as a stimulant education defektinterferiruyuschih viral particles. Established safety of the drug in respiratory diseases as a means of emergency non-specific immunization and treatment of patients with SARS and influenza, confirmed the effectiveness of respiratory viral infections and bronchitis in children. Described in detail mycoplasma infection in children and shows efficacy in treating cycloferon, shows a decrease febrile period of intoxication, reducing the duration of catarrhal symptoms, bronchial obstruction. Against this background, the parameters were heightened nonspecific defense (macrophage activity, interferon synthesis, the concentration of immunoglobulin A, including its secretory component). We characterize the effects cycloferon in the treatment of children with mixed infections (ARI + herpes infection), it is shown that the broncho-pulmonary complications in patients with SARS, there is a mild course of disease. Shows the importance of viral-bacterial associations (Chlamydia and viral-viral and mycoplasma) in children with obstructive bronchitis. Application cycloferon helped prevent episodes of obstructive bronchitis.

**Keywords:** respiratory viral infections, bronchitis, mycoplasma infection, tsikloferon, cytokines, immune response

Распространение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) определяется экологической обстановкой, социально-экономической ситуацией. У 31 % детей респираторные инфекции протекают с клиникой обструктивного бронхита, принимая в 30–50 % случаев затяжное или рецидивирующее течение. В этиологической структуре

ОРВИ и гриппа выявлено уменьшение доли гриппа до 14,2% и рост ОРВИ до 25,4%, за счет ОРВИ неуточненной этиологии, что объяснимо повышением охвата детского населения вакцинопрофилактикой гриппа [1].

Эпидемии и пандемии гриппа возникают на фоне сезонных подъемов заболеваемости ОРВИ, вызываемых более чем

150 вирусами (парамиксо-, адено-, рино-, корона-, реовирусами и др.). Целесообразность создания вакцин против некоторых из них (аденовирусы, парамиксовирусы) обсуждается, но таких вакцин пока не получено, поэтому более перспективным следует считать повышение неспецифической резистентности организма с помощью иммуномодуляторов, обладающих противовирусным действием, через вторичную интерферониндуцирующую активность, что обеспечит активацию естественного иммунитета [2, 6, 7].

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – это группа инфекционных заболеваний, вызываемых респираторными вирусами, передающимися воздушно-капельным путем, протекающими с поражением дыхательной системы, характеризуются повышением температуры тела, интоксикацией и катаральным синдромом. Тяжелые формы ОРВИ регистрируются у детей раннего возраста [3, 4, 5].

Охарактеризуем диагностические признаки ОРВИ (в сопоставлении с гриппом). Парагрипп – занимает второе место после гриппа по распространенности среди всех ОРВИ. Инкубационный период – от 2 до 7 суток, чаще – 2–4 дня; регистрируется круглый год, закономерное увеличение отмечается ранней осенью и зимой. Начало болезни постепенное, температура субфебрильная, иногда возможны её кратковременные подъемы; интоксикация выражена незначительно и проявляется слабостью, ломотой в теле, головной болью; першением в горле, охриплостью голоса, грубым лающим кашлем, заложенностью носа, ринореей. Длительность заболевания до 2 недель, за счет упорного ларингита. Аденовирусная инфекция: инкубационный период от 1 до 14 дней, чаще – 5–8 дней; регистрируется в течение всего года, преимущественно – в осенне-зимние месяцы. Начало болезни острое, лихорадка длительностью от 3 дней до 2 недель, иногда двухволновая; температура может достигать 39–40 °С, однако общая интоксикация выражена умеренно; течение болезни характеризуется сочетанием экссудативного воспаления слизистых оболочек носоглотки, трахеи, глаз. Основной симптомокомплекс – фарингоконъюнктивальная лихорадка (ринофарингит, картина острого негнойного конъюнктивита, полиаденопатия на фоне выраженной лихорадки). Возможны проявления диспепсии в виде болей в животе, рвоты, повторного жидкого стула без патологических примесей (чаще у детей); гепатолиенальный синдром (в случаях, протекающих с выраженной лихорадкой); характерна яркая гиперемия зева с раз-

витием острого тонзиллита. Риновирусная инфекция. Инкубационный период – от 1 до 6 дней; сезонность – осенне-зимняя; начало болезни острое, внезапное, но течение легкое, продолжительностью 5–7 дней; температура субфебрильная, основной симптом – ринит с обильным серозным, а в дальнейшем слизистым отделяемым, насморк может затягиваться до 2 недель. Часто возникает мацерация кожи у входа в нос, возможны охриплость голоса, сухой кашель, общее недомогание, нарушение обоняния и вкусовых ощущений. Энтеровирусные инфекции (Коксаки – ЕСНО) в целом в состав группы ОРВИ не входят, а представляют собой группу острых вирусных инфекционных болезней с преимущественным фекально-оральным механизмом передачи возбудителей, которая характеризуется многообразными клиническими формами. Инкубационный период от 2 до 10 дней; сезонность – летне-осенняя. Клинические проявления многообразны, в большинстве случаев отмечаются общие для различных форм болезни симптомы: острое начало с повышением температуры тела до 38–39 °С, головной болью, миалгиями, возможны тошнота и рвота, а при осмотре отмечается гиперемия лица и шеи, инъекции склер, гиперемия зева, часто – шейный лимфаденит. Распространена энтеровирусная лихорадка («летний грипп») проявляющаяся полиаденопатией, болями в животе, увеличением печени и селезенки. Продолжительность заболевания – от 3 до 7 дней. Возможны выраженные катаральные явления (ринит, фарингит, ларингит) или симптом острого гастроэнтерита [3, 4].

Сегодня интерфероны относятся к цитокинам, низкомолекулярным гормоноподобным пептидным молекулам, основной функцией которых является регуляция межклеточных и межсистемных взаимодействий. Биологический эффект на клетки реализуется через взаимодействие со специфическим рецептором, локализованным на клеточной цитоплазматической мембране. Образование и секреция цитокинов происходят кратковременно и строго регулируются. Цитокины принимают участие в неспецифических защитных реакциях организма, оказывая влияние на воспалительные процессы. В совокупности цитокины образуют регуляторную сетку (каскад цитокинов) с многофункциональным действием. Интерфероны представляют первый этап «ранней цитокиновой реакции» на вирусное инфицирование, обеспечивая внутриклеточную ингибицию репродукции вирусов и элиминацию инфицированных вирусами измененных клеток [2, 6].

В настоящее время, помимо интерферонов, в клинической практике активно применяются индукторы интерферонов. После выявления серьезных побочных эффектов интерферонов при их длительном применении и достоинств индукторов интерес к ним заметно вырос. Сообщается о не благоприятном воздействии интерферонов на нервную, эндокринную и другие системы организма [7, 9, 11, 14, 16].

Индукторы интерферона – семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, их можно рассматривать, как самостоятельный класс способных «включать» систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов. Индукция интерферона возможна различными клетками, участие которых в синтезе интерферона определяется их чувствительностью к индукторам интерферона и способом его введения в организм. При индукции образуется смесь интерферонов (альфа/бета/гамма), обладающих противовирусным действием, регулирующих синтез цитокинов. К основным преимуществам индукторов интерферонов относятся отсутствие антигенности (как известно, при длительном применении интерферонов формируются антиинтерфероновые антитела, значительно снижая терапевтический эффект); синтез эндогенного интерферона, при введении индукторов, сбалансирован и контролируется организмом, предотвращая побочные эффекты, наблюдаемые при передозировках интерфероном; однократное введение индуктора приводит к длительной продукции интерферона в терапевтических дозах, тогда как для достижения подобных концентраций с помощью экзогенных интерферонов требуется многократное их введение, поскольку срок их полу жизни измеряется минутами. Индукторы интерферонов обладают уникальной способностью «включать» синтез интерферона в определенных популяциях клеток и органах, что в ряде случаев имеет преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов интерферонами; хорошая растворимость индукторов в биологических жидкостях и высокая биодоступность [7, 8, 9, 12].

Охарактеризуем детально изученный индуктор интерферона – метилглюкамина акридонат (циклоферон). Основным достоинством циклоферона является его полифункциональность – сочетание широкого спектра фармакологических эффектов, что позволяет рассматривать препарат в качестве средства профилактики, и лечения больных с различными респираторными инфекциями, лиц со «сниженным» имму-

нитетом и сопутствующей хронической соматической патологией, а также детей различных «групп риска» [10, 14, 16].

*Циклоферон, как индуктор интерферонов.* Продукция эндогенного интерферона под воздействием циклоферона обусловлена наличием чувствительных клеточных систем, способных синтезировать интерферон в ответ на индуктор и возможностью клеток-продуцентов «встретиться» с индуктором. Под влиянием соли акридонуксусной кислоты иммунокомпетентные клетки (моноциты, лимфоциты, макрофаги, купферовские клетки печени) способны индуцировать интерферон. Циклоферон индуцирует ранний интерферон 1 и 2-го типов, составляя соответственно 23,9 и 77,3 МЕ/мл, сохраняясь в течение суток на уровне 23,3 и 17,3 МЕ/мл, пик продукции приходится на 8 часов от момента введения препарата. Кроме того, акридонуксусная кислота вызывает дозозависимое специфическое ингибирование ключевого внутриклеточного фермента цАМФ – фосфодиэстеразы, что приводит к снижению в клетке цАМФ, и соответственно повышает чувствительность клетки к антигенному и митогенному воздействию. [2, 9, 14].

*Циклоферон как регулятор цитокинов.* При действии различных вирусных агентов и циклоферона индуцируется целый каскад сигналов, которые задействуют «цитоклиновую сеть» организма. Известно, что характер иммунного ответа зависит от доминирующего участия CD4+клеток Th1- и 2-го типа, которые различаются по продуцируемым цитокинам, стимулируя развитие иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу. Активация Th1, продуцирующая ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ , ведет к развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в противовирусной защите. В активации Th1 цитокинов принимает участие ИФН- $\alpha$ , синтезируемый в ранней фазе вирусной инфекции, а при действии циклоферона отмечена способность индуцировать не только повышенную экспрессию ИЛ-12, но и переключать Th0 с синтеза Th2-цитокинов на Th1-ответ.

Одним из важных направлений формирования полноценного иммунного ответа является регуляция синтеза ИФН- $\gamma$ . Продукция ИФН- $\gamma$  Th1 осуществляется благодаря стимуляции ИЛ-12, ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ , а ИЛ-18, являясь потенциальным индуктором синтеза ИФН- $\gamma$ , выступает в роли синергиста ИЛ-12, и оба эти цитокина лидируют в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции выработки ИФН- $\gamma$ , который также стимулируется при действии циклоферона.

Циклоферон является ранним индуктором смешанного Th1 и Th-2 типа иммунного ответа. [6, 11, 13].

*Иммуотропная активность циклоферона.* Индукторы интерферонов часто применяются как корректоры сдвигов иммунного ответа. Нарушения иммунологической реактивности обусловлены «выпадением» одного или нескольких компонентов иммунного ответа или тесно взаимодействующих с ним неспецифических факторов, когда иммунологический дефект является результатом заболеваний или лечебных воздействий. В основе развития иммунного дисбаланса лежат функциональная клеточная блокада (блокада рецепторов и механизмов передачи сигналов); дисбаланс клеточных субпопуляций – хелперов Th1/Th2, супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, хелперов/эффекторов и другие. В экспериментальных исследованиях циклоферон индуцировал в линии клеток K562 иммунного происхождения синтез мРНК интерферона-гамма и IL-2, а также IL-1 и IL-6 (представители гуморального Th-2 типа иммунитета). При этом циклоферон не индуцирует мРНК цитокинов в линиях клеток неиммунного происхождения (MG-63), что свидетельствует о высокой тропности циклоферона к клеткам иммунной системы. Введение циклоферона приводит к существенным изменениям в составе субпопуляций лимфоцитов (повышается относительное и абсолютное число исходно сниженных общих Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), иммунорегуляторного индекса и естественных киллеров (CD16+); снижение CD8+ и CD72+ – лимфоцитов). Повышается уровень иммуноглобулина А (IgA) при одновременном снижении концентрации иммуноглобулина Е (IgE). Циклоферон увеличивает провоспалительный потенциал нейтрофилов периферической крови, а также функциональную активность фагоцитирующих клеток за счет генерации активных форм кислорода, обеспечивая бактерицидность клеток [15, 16, 23].

*Циклоферон как стимулятор образования дефект-интерферирующих вирусных частиц.* В ряде случаев размножение вирусов подавляется дефектными частицами, которые в настоящее время известны как дефект-интерферирующие частицы (ДИ-частицы). ДИ-частицы препятствуют нормальной репродукции вируса, что ведет к подавлению его цитотоксического действия, накопление достаточного количества ДИ-частиц в инфицированном организме приводит к самоограничению инфекции, при этом, дефектные частицы сохраняют цитокин- и интерферон (ИФН)-индуцирующие

свойства, стимулируя неспецифический иммунитет [11].

*Противовирусная активность циклоферона.* Циклоферон оказывает непосредственное противовирусное действие, а также опосредованное через ингибирование функций основных ферментов дыхательной цепи митохондрий клетки – убихинонов, или ингибирование связывания АТФ с митохондриальным АДФ/АТФ зависимым транспортным белком путем специфического ковалентного присоединения акридонуксусной кислоты по пептидной связи лизин-цистеин. Циклоферон восстанавливает способность лейкоцитов крови к синтезу интерферона, подавляет проникновение вирусной частицы в клетку путем ингибирования синтеза мРНК и трансляции вирусных белков, а также через блокирование процессов сборки вирусной частицы и ее выхода из инфицированной клетки. В результате связывания молекулы интерферона с интерфероновыми рецепторами на поверхности клеток происходит активация генов, локализованных в 21 хромосоме у человека. Этот процесс сопровождается формированием более 20 новых внутриклеточных белков, способствующих возникновению резистентности к вирусам. Данные белки отсутствуют в клетках, не подвергшихся воздействию интерферона. К этим белкам относят фермент А-синтетазу, которая осуществляет расщепление мРНК путем подавления удлинения полипептидных цепей. Также под действием данного фермента продуцируются олигомеры адениловой кислоты, которые блокируют синтез вирусных белков, что приводит к нарушению трансляции с вирусной РНК [2, 8, 9].

Циклоферон занимает достойное место при лечении заболеваний дыхательных путей (острые респираторные вирусные инфекции, грипп, бронхит), уменьшая интоксикацию, катаральные симптомы, нормализуя температуру тела без применения антибактериальных препаратов, оказывая местный цитопротекторный эффект [27, 28, 37, 38].

Оценивая эффективность циклоферона при гриппе А (H1N1), который был верифицирован у 61% больных, а грипп А (H3N2) в 7,5% случаев и ОРВИ (общая выборка составила 522 человека), выраженность и продолжительность температурной реакции купировалась быстрее, ее продолжительность колебалась от 1,8 до 3-х дней, против 5 дней – при симптоматической терапии. Улучшение общего самочувствия и снижение температуры отмечено со 2 дня болезни. Осложнения, в виде пневмонии, отмечены в 2,2% случаев, у больных получавших циклоферон, и у 21,4% случаев (бронхит, пневмония,

ангина) у пациентов, получавших симптоматическую терапию [20].

Циклоферон использован как средство неспецифической профилактики ОРВИ и гриппа у детей во время начавшегося эпидемического подъема заболеваемости. Выборка составила 16151 человек, из них 9299 получали препарат, а 6852 – плацебо (дети в возрасте от 10 до 16 лет). Кроме этого, выборка в 1255 детей включала возраст от 7 до 10 лет. Препарат получали 524 ребенка, а 731 человек получал активное плацебо. 114 детей в возрасте от 4 до 7 лет получали циклоферон, в сравнении с ревитом. Индекс эффективности препарата составляет 2,9 (колебания от 2,4 до 3,4), показатель защиты 62,8% (колебания от 58,5 до 67,1%), снижение заболеваемости более чем в 2,9 раза. Установлена профилактическая эффективность препарата (снижение заболеваемости ОРВИ и гриппом наблюдалось в 2,9–7,2 раза для моно- и микст-инфекций респираторного тракта). Установлено снижение симптомов интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений, отсутствие нежелательных реакций на препарат. Цитопротекторное действие проявлялось снижением степени деструкции клеток эпителия, усилением в 4,5 раза активности факторов (лизоцим, секреторный иммуноглобулин А) местной неспецифической резистентности. [17, 23, 24].

Наблюдали [26] снижение кратности (в 4,1 раза) и длительности острых (в 1,7 раза) эпизодов ОРВИ, частоты развития аллергии в 4,6 раза, уменьшение проявлений синдрома лимфаденопатии, астенического синдрома, осложненного течения заболевания, восстановление нормальной флоры слизистых оболочек носа и зева, также.

Подтверждено [22] снижение заболеваемости ОРВИ и гриппом (в 2,4–4,4 раза) в организованных коллективах, как у детей, так и у подростков. При проведении курса циклоферона, наблюдается смена структуры ОРВИ среди заболевших, увеличиваются легкие (в 4,3 и более раза), уменьшаются тяжелые и осложненные формы заболеваний. В исследовании [17] число заболевших, получавших циклоферон, составило 6%, наблюдалось легкое течение ОРВИ, число пропущенных дней по болезни в пересчете на 1 ребенка составило 4,8 дня. Среди детей, не получавших средств неспецифической профилактики, уровень заболеваемости составил 58%, при заболеваемости в 19% у детей, получавших гриппол.

Микоплазменная инфекция актуальна в связи с формированием рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания. Микоплазма пневмонии оказывает цитопатическое действие на клетки эпи-

телиа респираторного тракта, изменяя их метаболическую активность, нарушая эвакуаторную функцию. Возбудитель, непосредственно воздействуя на метаболизм и генетическую систему иммунокомпетентных клеток, нарушает их структуру и функции, определяя затяжное и/или рецидивирующее течение воспалительного процесса. При включении циклоферона в терапию микоплазменной инфекции сокращается лихорадочный период, интоксикация, уменьшается длительность катарального симптома, бронхиальной обструкции (в среднем на 3–1,6 дней). Улучшение клинической симптоматики происходит на фоне усиления макрофагальной активности, активации синтеза интерферона (в 1,5–1,9 раз), снижения уровня TNF, нарастания концентрации иммуноглобулина А, включая и секреторный его компонент, у 67–87% пациентов [29].

В последние годы особое внимание привлекает роль инфекционных агентов, которые могут изменить характер иммунного ответа организма. Н.В. Минаевой изучены особенности аллергопатологии у детей с синдромом нарушения противoinфекционной защиты и разработана схема лечебно-реабилитационных мероприятий, основанная на этиоиммунопатогенетических принципах, с применением циклоферона. Наиболее характерными нарушениями при сочетании инфекционного и аллергического синдромов являются дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета, высокая активность провоспалительных цитокинов, дисрегуляция интерферонотенеза, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов и бактериальной активности нейтрофилов у 70–88% больных. Применение циклоферона в комплексе с ацикловиром у детей с аллергической патологией и синдромом нарушения противoinфекционной защиты снижает в 1,7 раза уровень острой заболеваемости, уменьшает в 1,9–2,6 раза рецидивирование хронической герпесвирусной инфекции, долю детей с ЛОР-патологией, нормализуя показатели иммунитета. Детям с манифестацией герпесвирусной инфекции, риском активации или высокой активностью противовирусного иммунитета рекомендуется терапия ацикловиром и циклофероном. При отсутствии манифестных форм ВПГ-инфекции или высоких титров антител к ВПГ рекомендуется лечение только циклофероном [30].

В последние годы в Российской Федерации, несмотря на снижение общей заболеваемости среди детей, наблюдается рост числа осложненных форм гриппа и ОРВИ. У детей раннего возраста нарушения иммунного реагирования обусловлены ин-

фицированием вирусами простого герпеса (1 и 2 типы), цитомегаловирусом. Под наблюдением [31] находились дети (в возрасте от 4-х лет) с уточненной этиологией ОРВИ (грипп, парагрипп, аденовирус) с отягощенным преморбитным фоном. При обследовании детей частота выявления антител к герпесвирусам составила 77,4%. Циклоферон, обеспечивая гладкое течение постинфекционного периода, предотвращал развитие осложненных форм инфекции. Применение циклоферона при неосложненных формах ОРВИ способствовало укорочению длительности периода интоксикации и лихорадки. При развитии у детей бронхолегочных осложнений эффективно применение циклоферона в комбинации с ликоподом, с целью сокращения продолжительности катарального синдрома. Циклоферон нормализует Т-клеточный иммунный ответ при неосложненном гриппе, а при ОРВИ циклоферон купирует общеинфекционный синдром. При бронхолегочных осложнениях у больных ОРВИ с низкой интенсивностью свободнорадикального окисления применение циклоферона обеспечивает нормализацию АКТГ и кортизола, рост ТТГ. У детей с высокой интенсивностью свободнорадикального окисления (неосложненные ОРЗ) циклоферон нормализует уровень кортизола, поддерживая на нижней границе нормы концентрации ТТГ и  $T_3$ . При бронхолегочных осложнениях на фоне высокой интенсивности свободнорадикального окисления циклоферон нормализует уровень кортизола, повышая активность АКТГ, снижая повышенный уровень соматотропного гормона (СТГ), обеспечивая легкое течение заболевания без развития осложнений, быстрое купирование лихорадки и интоксикации [32].

В исследовании О.Н. Германовой (2011) доказана этиологическая значимость аденовируса (43,3%), РС-вируса (23,3%), парагриппа (18,4%) гриппа А и В (15%) и вирусно-бактериальных ассоциаций (вирусно-хламидийная (2,4%), вирусно-микоплазменная (3%)). Вирусно-бактериальные ассоциации имеют наибольшую этиологическую значимость в формировании тяжелых форм обструктивного бронхита, а также и в развитии рецидивирующего течения [1]. При вирусной этиологии острого бронхита лечение состоит из противовоспалительной (патогенетической) и симптоматической терапии. При вирусно-бактериальном обструктивном бронхите в алгоритм наблюдения включен циклоферон на фоне других иммунокорректоров. В тяжелых случаях рекомендованы противовирусные лекарственные средства, подавляющие репродукцию вирусов, индукторы интерферонов (цикло-

ферон), стимулирующие выработку эндогенных интерферонов в организме.

Учитывая высокий риск рецидива обструктивного бронхита, вирусного генеза в формировании бронхиальной астмы (13–20%), детям, перенесшим обструктивный бронхит, имеющим очаги хронической ЛОР- или бронхолегочной патологии, рекомендуется проведение иммунокорригирующей терапии, которая способствует предотвращению повторных эпизодов обструктивного бронхита в 68% наблюдений. Эффективна и сезонная профилактика циклофероном, уменьшающим заболеваемость ОРЗ, и в частности бронхитами в 2,9 раза, снижающим в 4,3 раза частоту тяжелых и осложненных форм [11, 33].

Применение циклоферона для лечения гриппа и ОРВИ, а также для проведения экстренной неспецифической профилактики ОРВИ показало его безопасность и эффективность [18, 21].

Проведенный нами расчет показателя частоты побочных реакций (по классификации ЧПР) при использовании циклоферона показал наличие очень редких реакций, составив от 0,04 до 0,0005 на 1 человека.

По мнению О.И. Киселева (2010), при лечении респираторных вирусных инфекциях практика последовательного применения противовирусных препаратов и индуктора интерферона (циклоферона) является наиболее эффективной. В острый период вирусной инфекции необходимо применять прямые ингибиторы репликации, снижая виремиею, а после купирования острых явлений и виремии возможно применение индукторов интерферона для стимуляции иммунитета. С учетом важного свойства циклоферона в отношении быстрой (2 часа) индукции интерферона позволительно использование его в острую фазу инфекции [34].

Описан морфогенез гриппозной инфекции [35, 36], вызванной вирусами, различающимися по происхождению, показана стимуляция иммунного ответа, ограничение очагов постгриппозной пневмонии, установлена нормализация структур респираторных отделов легких в связи с этим, при тяжелых формах пандемического гриппа авторы рекомендуют комбинированное применение тамифлю+циклоферон.

С учетом данных по эффективности и безопасности [19, 25, 27, 34, 35, 36] циклоферона (в письме НИИ гриппа Минздравсоцразвития России от 16 ноября 2010 года за № 498) рекомендуется циклоферон для применения в период эпидемического подъема заболеваемости (в семейных очагах, закрытых организованных коллективах).

Таким образом, наряду с традиционным использованием противогриппозных химиопрепаратов (для лечения гриппа), вакцин для его профилактики, для проведения неспецифической профилактики рино-, корона-, аденовирусных, парагриппозных и других инфекций верхних дыхательных путей, а также защиты «групп риска» (дети, люди пожилого возраста, лица с хроническими заболеваниями) показаны лекарственные средства, активирующие естественный, корректирующие адаптивный иммунитет, восстанавливающие нарушения иммунного дисбаланса. К таким препаратам относится циклоферон, индуктор интерферона, подавляющий репродукцию широкого спектра вирусов (ортомиксо-, парамиксо-, адено-, коронавируса и др.), оказывая выраженное иммунокорректирующее действие, обладая при этом противовоспалительным эффектом. Циклоферон, является индуктором раннего интерферона, стимулируя синтез 1 и 2-го типа, подавляет репродукцию вируса на ранних сроках инфекционного процесса, активирует естественный, корректирует адаптивный иммунитет, контролируя Th-1 иммунный ответ, повышает неспецифическую реактивность организма к вирусным и бактериальным инфекциям, является безопасным и эффективным лекарственным средством.

#### Список литературы

- Германова О.Н. Клинико-иммунологические особенности обструктивного бронхита у детей с инфекциями респираторного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2011.
- Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. – М.: Изд. дом «Русский врач», 2005.
- Тимченко В.Н., Леванович В.В., Михайлов И.Б. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций. – СПб.: ЭлБИ-СПб, 2010.
- Краснов В.В. Инфекционные болезни в практике педиатра. – Н. Новгород: Изд. НижГМА, 2008.
- Инфекционные болезни у детей / под ред. Д. Мари. – М.: Практика, 2006.
- Интерферону 50 лет / под ред. Ершова Ф.И. – М., 2007.
- Ершов Ф.И. Интерферон и его индукторы. – М.: Медицина, 1996.
- Киселев О.И., Ткаченко Б.И., Ершов Ф.И. Новые подходы к созданию функциональных индукторов // Фундаментальные направления молекулярной медицины. – СПб., 2005. – С. 69–324.
- Ершов Ф.И., Киселев О.И. Индукторы интерферонов (от молекул до лекарств). – М., 2005. – С. 324 с.
- Циклоферон – от эксперимента в клинику / под ред. М.Г. Романцова. – СПб., 2002.
- Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике. – СПб., 2008.
- Соколова Т.М., Урываев Л.М., Тазулахова Э.Б. // Вopr. вирусологии. – 2005. – № 2. – С. 32–36.
- Коваленко А.Л., Казаков В.И., Слита А.В. Цитология. – 2002. – №7. – С. 659–664.
- Циклоферон: от эксперимента в клинику / под ред. Ф.И. Ершова, М.Г. Романцова. – М., 1997. – 89 с.
- Фрейдлин И.С. Дефекты иммунной системы. – СПб., 1998.
- Дидковский Н.А., Наровлянский А.Н., Коваленко А.Л. Циклоферон в клинической практике. – СПб., 2000.
- Романцов М.Г., Селькова Е.П., Гарашенко М.В. Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – №9–10. – С. 37–41.
- Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Шульдяков А.А. Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – №11. – С. 30–33.
- Романцов М.Г., Голофеевский С.В. Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – №1–2. С. 30–35.
- Исаков В.А., Кобалова И.В., Ерофеева М.К. // Русский медицинский журнал. – 2011. – №21.
- Романцов М.Г., Сологуб Т.В. // Клиническая медицина. – 2011. – №1.
- Шульдякова О.Г., Петленко С.В., Коваленко А.Л. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2005. – №3. – С. 31–36.
- Кондратьева Е.И., Матвеева Л.А., Тютеева Е.Ю. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2005. – №1. – С. 41–44.
- Селькова Е.П., Ботвиньева В.В., Жекалов А.Н. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2004. – №1. – С. 39–43.
- Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Гарашенко Т.И. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – №6. – С. 54–58.
- Сарвилина И.В. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2007. – №1. – С. 39–43.
- Романцов М.Г., Шульдякова О.Г. «Многоцелевая монотерапия» циклофероном – как средство экстренной профилактики ОРЗ. – СПб., 2004.
- Сравнительная профилактическая и фармакоэкономическая эффективность противовирусных препаратов при острых респираторных заболеваниях / под ред. М.Г. Романцова, Ф.И. Ершова, О.Г. Шульдяковой. – СПб., 2004.
- Королева Е.Г. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2007. – №1. – С. 84–89.
- Минаева Н.В. Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противинфекционной защиты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Пермь, 2006.
- Краснов В.В., Кулова А.А., Воробьева В.В. // Фармакотерапевтический альманах. – 2008. – Вып. 1.
- Вершинина Е.Н., Иванова В.В., Говорова Л.В. // Фармацевтический альманах. – 2009. – №2.
- Суханов Д.С., Смагина А.Н. // Consilium Medicum. – 2011. – Прил. №3, Р. 56–61.
- Пандемия гриппа 2009/2010 / О.И. Киселев, Ф.И. Ершов, А.Т. Быков, В.И. Покровский: противовирусная терапия. – СПб., 2010. – 96 с.
- Романцов М.Г., Зарубаев В.В. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 2. – С. 43–47.
- Зарубаев В.В., Киселев О.И., Калинина Н.А. Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – №3. – С. 13–17.
- Разумный Р.В. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2005. – №4. – С. 74–78.
- Линниченко Е.Р. // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2005. – №4. – С. 79–83.

#### Рецензент –

Тимченко В.Н., д.м.н., профессор, член ассоциации педиатров-инфекционистов, главный внештатный детский инфекционист СЗФО, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 02.12.2011.