

Эффективность циклоферона при лечении ОРВИ и гриппа в период эпидемического подъёма респираторной заболеваемости (2009—2010 гг.)

М. Г. РОМАНЦОВ¹, С. В. ГОЛОФЕЕВСКИЙ²

¹ Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

² Медицинская служба в/ч №27890 Белгородского гарнизона, Белгород

Cycloferon Efficacy in the Treatment of Acute Respiratory Tract Viral Infection and Influenza During the Morbidity Outbreak in 2009—2010

M. G. POMANTSOV, S. V. GOLOFEEVSKY

I. I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy, St. Petersburg

Medical Service of Military Unit No. 27890 of the Belgorod Garrison, Belgorod

Описаны клинические проявления течения ОРВИ и гриппа у 150 больных, получавших на фоне стандартной симптоматической терапии индуктор раннего интерферона 1- и 2-го типа — циклоферон. Рандомизация больных проводилась в зависимости от выраженности температурной реакции в день обращения. Особенностью клинического течения заболевания дыхательных путей явился второй пик температурной реакции, установленный у 31,8% больных. По клиническим проявлениям поражения дыхательных путей носили характер смешанной (вирусно-вирусной) микстинфекции, чем и объясняется второй пик температурной реакции. Её нормализация установлена на 4-й и 5-й дни наблюдения. Длительность катарального синдрома и синдрома интоксикация у наблюдаемых больных продолжалась не более 5 дней. Циклоферон, при своевременно начатом лечении (в день обращения), обеспечивает минимизацию синдрома интоксикации, катарального синдрома, а нормализация температурной реакции наступает на 4 сутки приёма препарата, без использования антибактериальных средств.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, циклоферон.

Clinical signs of acute respiratory tract viral infection and influenza in 150 patients under the standard symptomatic therapy with cycloferon, an early interferon 1 and 2 inductor are described. The patients were randomized by the body temperature on the day of the medical advise seeking. The clinical process of the respiratory tract infection was characterized by the second increase of the body temperature stated in 31.8% of the patients. By the clinical signs the infection was mixed (virus-virus) that explained the second increase of the body temperature. Normalization of the temperature was stated on the 4th or 5th day of the observation. The catarrhal and intoxication syndromes were observed for no more than 5 days. When the treatment was started in time (on the day of the medical advise seeking), cycloferon provided minimization of the intoxication and catarrhal syndromes and normalization of the body temperature on the 4th day of the therapy without the use of antibacterial agents.

Key words: influenza, acute respiratory tract viral infection, cycloferon.

Сегодня очевидной становится необходимость качественно новых подходов к профилактике и лечению гриппа и ОРВИ, ибо вакцинация против гриппа не может защитить от возбудителей ОРВИ [1, 2].

Острые респираторные инфекции вызываются огромным числом возбудителей, с учетом отдельных серотипов их насчитывается около 300 видов. Среди респираторных инфекций на грипп

приходится до 15% (тип А — 12%, тип В — 3%), парагрипп встречается у 50%, аденовирусная инфекция — у 5%, респираторный синдром (РС) — у 4%, микоплазма — у 2,7%, энтеровирусы — у 1,2% больных, на смешанные вирусные инфекции приходится около 23% случаев [3]. Клиническая симптоматика респираторных заболеваний вирусной этиологии сходна: катаральные явления (насморк, лихорадка, кашель), интоксикация, но имеются и характерные (в определённой степени) синдромы, позволяющие провести клиническую дифференциальную диагностику и предположить этиологию заболевания [4].

© М. Г. Романцов, С. В. Голофеевский, 2010

Адрес для корреспонденции: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

Для гриппа и ОРВИ характерна сезонность. С учётом циркуляции респираторных вирусов, период высокой заболеваемости приходится на зимнее время года и растягивается приблизительно до 3 месяцев. В клинической картине гриппа выделяют интоксикационный синдром: озноб, головная боль с локализацией в лобной области и висках, ломота в мышцах, в суставах, боль при движении глазами или при надавливании на них, светобоязнь, слезотечение, слабость и утомляемость, вялость. Эти симптомы доминируют над катаральным синдромом. Уже в первые часы заболевания температура тела достигает 39–40°C. Температурная реакция отличается остротой и относительной непродолжительностью. Лихорадка продолжается при гриппе А от 2 до 5 дней, а затем температура ускоренно снижается. Катаральный синдром проявляется сухостью, «першением» в горле, заложенностью носа, но наиболее типичным признаком катарального синдрома является трахеобронхит [1–3, 5].

Выделяют несколько видов контроля респираторных инфекций: специфический контроль с использованием противогриппозных вакцин; неспецифический (применение индукторов интерферона и/или препаратов интерферона, иммуномодуляторов) — при ОРВИ и гриппе; химический — назначение химиопрепаратов, избирательно подавляющих репродукцию вируса гриппа. Эффективность специфического контроля, обеспечиваемого вакцинацией высока при узком спектре действия. Неспецифический контроль для респираторных инфекций является высокоэффективным при широком антивирусном спектре, но длительность эффекта короткая. Эффективность химического вида контроля колеблется от низкой до средней, при узком антивирусном спектре и короткой длительности эффекта [5, 6].

В последние годы широко используется «многоцелевая монотерапия», когда с помощью одного препарата добиваются нескольких фармакологических эффектов. Из наиболее перспективных и эффективных в терапии гриппа и респираторных инфекций необходимо выделить препараты — стимуляторы продукции интерферона, активирующего естественный и корректирующего адаптивный иммунитет. К таким лекарственным средствам, относятся индукторы интерферона, в частности циклоферон, к которому больные ОРВИ и гриппом чувствительны в 73% случаев. Его противовирусное действие связано с индукцией раннего интерферона 1-го и 2-го типов. При введении препарата максимум его концентрации в плазме достигается к 2–3 часам, постепенно снижаясь к 8 часам, а к 24-му часу препарат обнаруживается в следовых количествах, указывая на отсутствие кумулятивного эффекта. Иммунорегуляторное действие препарата

опосредуются через активацию γ -интерферона путём восстановления Т-клеточного иммунитета (нормализуются уровни CD3⁺, CD4⁺ и CD16⁺ (естественных киллеров), CD8⁺ и CD72⁺ (Т-лимфоцитов). Циклоферон, корректируя синтез иммуноглобулинов, обеспечивает биосинтез высокоавидных (функционально полноценных) антител, способствующих эффективной терапии. Усиливая функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, циклоферон активизирует фагоцитоз, повышает генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками. Противовоспалительное действие циклоферона обусловлено дозозависимым ингибирующим влиянием на синтез провоспалительных цитокинов и индуцированием продукции противовоспалительных цитокинов. Циклоферон восстанавливает клеточную чувствительность к иммунокорректорам (интерферонам, индукторам интерферона и иммуномодуляторам), а прямое воздействие препарата связано с подавлением репликации вируса [7–9]. Все указанные характеристики циклоферона делают его препаратом выбора при респираторных инфекциях [10, 11].

Основанием выбора циклоферона является также проведённое нами в НИИ гриппа СЗО РАМН в августе-сентябре 2009 г. изучение его противовирусной активности в отношении вирусов гриппа А различного происхождения в эксперименте на животных [12]. В качестве препаратов сравнения применяли ремантадин и тамифлю. Использованы адаптированные к мышам вирусы гриппа — A/Swine/1976/31 (H1N1); A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (ремантадиноустойчивый); A/Владивосток/2/09 (H1N1) (тамифлюустойчивый). В результате проведённого эксперимента получен защитный эффект циклоферона, выраженность которого зависела от штамма вируса гриппа типа А. Эффект циклоферона был менее выражен, в сравнении с этиотропными лекарственными препаратами (за исключением случаев нечувствительных штаммов вируса). Так, индекс защиты с использованием циклоферона колебался от 35 до 41%, показатель летальности — 34,8, индекс защиты 35,7%. Среди животных, получавших тамифлю, индекс защиты составил 36,1%.

Смертность животных от гриппозной (вирусной) пневмонии (рис. 1), вызванной вирусом гриппа A/Swine/H1N1, без лечения, в зависимости от дозы вируса, колебалась от 57 до 92 (75,0)%, при средней продолжительности их жизни — 8,4 (6,6–10,3) дня. Тамифлю снижал показатель летальности животных до 30%, обеспечивая продолжительность их жизни до 10,6 (9,4–12,2) дней, что на 2,2 дня превышало среднюю продолжительность жизни животных без лечения. Ремантадин минимизировал летальность до 20%, а

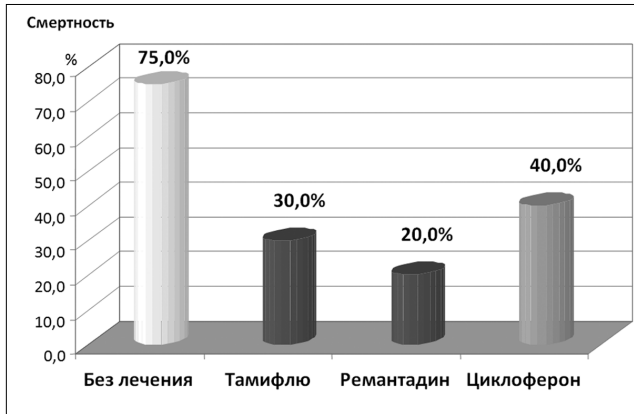


Рис. 1. Влияние противовирусных препаратов на смертность экспериментальных животных при летальной гриппозной пневмонии, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1 свиnyi.

под влиянием циклоферона смертность наблюдалась у 40% особей, при средней продолжительности жизни 10 (8,5—12,1) дней, не уступая по этому показателю тамифлю. Безусловно, результаты, полученные в эксперименте на животных, нельзя полностью переносить на человеческую популяцию. Во время эпидемии циркулирует не один вирус гриппа, а присутствуют и другие респираторные вирусы (аденовирус, вирус парагриппа, риновирус, РС-вирус), на которые химиопрепараты не действуют.

Таким образом, обоснованным является применение циклоферона при гриппе, в том числе при штаммах вируса, устойчивых к противогриппозным химиопрепаратам — ремантадину и тамифлю.

В связи со сказанным в ноябре-декабре 2009 г. в Белгороде нами проведено лечение больных ОРВИ и гриппом с использованием препарата циклоферон [13], поскольку показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ колебался от 43,4 до 76,7 на 10 тыс. населения, превышая в 2 раза средне-многолетний областной уровень. Циркулировал вирус гриппа А (H1N1)/09 и А (H3N2) (документированы по обращаемости) соответственно у 14 и 4% обследованных больных на фоне циркуляции вируса парагриппа (11%), адено- и РС-виру-

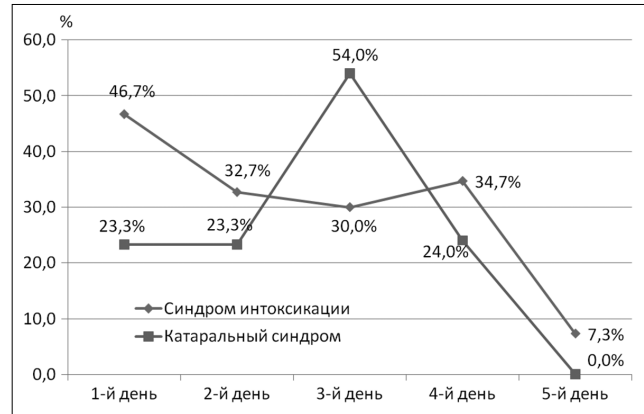


Рис. 2. Проявление интоксикационного и катарального синдромов у наблюдаемых больных (в %).

са (4%), указывая на наличие смешанной циркуляции респираторных вирусов.

Под наблюдением находилось 150 мужчин в возрасте от 18 до 21 года (средний возраст составил $20,0 \pm 1,3$ лет), находившихся в закрытом подразделении Белгородского гарнизона, организованном в октябре-ноябре 2009 года. Всем больным назначалось лечение в день обращения препаратом циклоферон в дозе 600 мг (4 таблетки) 1 раз в сутки с интервалом 24 часа. Циклоферон включен в федеральный стандарт лечения больных гриппом (приказ Минздравсоцразвития России №460 от 07.06.2006 г.) и в перечень (приказ №116 от 01.09.09 г.) рекомендуемых Управлением Роспотребнадзора по г. Москве лекарственных средств для проведения неспецифической профилактики и лечения ОРВИ и гриппа.

Клиническая симптоматика заболеваний дыхательного тракта, выявленная нами в период повышенного подъема респираторной заболеваемости (в сезон 2009/2010 г.), представлена в табл. 1.

В первые 2 дня заболевания доминировал синдром интоксикации (рис. 2), а на 3-й день отмечен выраженный катаральный синдром у 54% наблюдаемых больных.

В зависимости от температурной реакции в день поступления больные рандомизированно

Таблица 1. Клиническая симптоматика ОРВИ и гриппа у наблюдаемых больных (n=150)

Симптомы	Частота встречаемости признака, абс. число (%)
Головная боль	70 (46,7)
Озноб	49 (32,7)
Миалгия (боль в мышцах)	7 (4,7)
Ломота в теле	45 (30,0)
Слабость	52 (34,7)
Насморк	38 (25,3)
Заложенность носа	14 (9,3)
Першение и боль в горле	50 (33,3)
Сухой кашель	79 (52,7)
Температура 39°C и выше	37 (24,7)
Температура 38,5—38,9°C	33 (22,0)

Таблица 2. Распределение больных (n=150) по группам в день поступления, в зависимости от температурной реакции

Группы больных, число наблюдаемых	Температура (в °С) в день обращения
Группа А, n=64	38,9±0,2 (39,1÷38,7)
Группа С, n=66	37,6±0,2 (37,8÷37,4)
Группа Б, n=20	38,3±0,4 (38,7÷37,9)

Таблица 3. Динамика температурной реакции у наблюдаемых больных

День наблюдения	Группа А, n=64	Группа С, n=66
1-й	38,9±0,2 (39,1÷38,7)	37,6±0,2 (37,8÷37,4)
2-й	37,6±0,4 (38,0÷37,2)	37,3±0,3 (37,6÷37,0)
3-й	36,6±0,1 (36,7÷36,5)	36,8±0,3 (37,1÷36,5)
4-й	36,6±0,2 (36,8÷36,4)	36,9±0,4 (37,3÷36,5)
5-й	36,5±0,08 (36,4÷36,6)	36,6±0,3 (36,6÷36,3)

Таблица 4. Нормализация температурной реакции у больных группы А и С

Дни наблюдения	Группы наблюдаемых больных, число больных/процент	
	группа А, n=64	группа С, n=66
1-й	—	—
2-й	8/12,5	—
3-й	13/20,3	26/39,4
4-й	59/92,2	44/66,7
5-й	61/95,3	62/93,9

Таблица 5. Второй пик температурной реакции у больных группы С

Дни наблюдения	Число больных (абс. число/процент)
2-й	4/6,1
3-й	8/12,1
4-й	4/6,1
5-й	3/4,5
7-й	2/3,0
Всего по группе (в %)	21/31,8

распределены на 3 группы. В группу А включены пациенты, у которых колебания температуры составляли от 38,7 до 39,1°С, средний уровень составил 38,9±0,2°С. У больных, отнесённых к группе С, температура не превышала субфебрильного уровня, а у пациентов группы Б температура колебалась от 37,9 до 38,7°С (табл. 2).

В день обращения у больных, отнесённых к группе А, максимальная температурная реакция составила в среднем 38,9±0,2°С, в то время как у больных группы С она не превышала 38°С. Разница в температурной реакции по средним цифрам составила 1,3°С. В день обращения у больных группы А температура более 39°С наблюдалась у 31 (48,4%) человека, а у пациентов группы С максимальная температура, не превышавшая 38°С, отмечалась у 48 (72,7%) человек. Такой же температурный режим отмечен у 23 (35,9%) больных группы А.

Во 2-й день наблюдения (табл. 3) снижение температуры до 37,5°С отмечено у 37 (57,8%) человек группы А и ее нормализация установлена у 8 (12,5%) человек (табл. 4). Следует отметить увеличение числа пациентов до 20,3% с нормальной температурой среди больных группы А к 3 дню наблюдения, а на 4-й день — их число достигло 59

(92,9%) человек, при этом к концу 3 дня наблюдения у 33 (51,6%) человек температурная реакция не превышала 37,5°С. К 5 дню наблюдения у 61 (95,3%) пациентов температура нормализовалась, а у 3 (4,7%) она не превышала 37,3°С.

У больных группы С к концу 2-го и 3-го дня отмечен подъём температуры выше 39°С соответственно у 3 (4,5%) и 6 (9,1%) больных. Снижение температуры до 37°С к концу 2 дня установлено у 56 (84,8%), а к концу 3-го дня наблюдения у 34 (51,5%) больных, нормализация температуры отмечалась у 26 (39,4%) человек. На 4-й и 5-й дни стабильная нормализация температуры отмечалась у 44 (66,7%) и у 62 (93,9%) больных соответственно (см. табл. 4). Субфебрильная температура (37—38,4°С) сохранялась у 20 (30,3%) и 4 (6,1%) больных соответственно.

Особенностью температурной реакции больных, отнесённых к группе С, явился второй пик (выше 38,5°С) подъёма, выявленный у 21 (31,8%) больного (табл. 5). Максимальный подъём температуры отмечен на 3 день наблюдения у 8 (12,1%) больных.

Среди наблюдаемых больных группы Б колебания температуры составили от 37,9 до 38,7°С (38,3±0,4°С). Следует отметить, что у 6 человек

Таблица 6. Динамика интоксикационного и катарального синдромов у наблюдаемых больных

Дни наблюдения, синдром	Группы больных (число больных/%)		
	группа А, n=64	группа С, n=66	группа Б, n=20
	1-й день		
Интоксикационный	31/48,4	30/45,5	9/45,0
Катаральный	18/28,1	16/24,2	1/5,0
	2-й день		
Интоксикационный	24/37,5	16/24,2	9/45,0
Катаральный	13/20,3	17/25,8	5/25,0
	3-й день		
Интоксикационный	23/35,9	13/19,7	9/45,0
Катаральный	38/59,4	33/50,0	10/50,0
	4-й день		
Интоксикационный	23/35,9	22/33,3	7/35,0
Катаральный	20/31,3	10/15,2	6/30,0
	5-й день		
Интоксикационный	5/7,8	2/3,0	4/20,0
Катаральный	Отсутствовал	Отсутствовал	Отсутствовал

Таблица 7. Частота встречаемости клинических симптомов в группах наблюдаемых больных

Симптомы	Частота встречаемости признака, абс.число/%		
	группа А (n=64)	группа С (n=66)	группа Б (n=20)
Головная боль	31/50,8	30/45,5	9/45,0
Озноб	24/39,3	16/24,2	9/45,0
Ломота в теле	23/37,7	13/19,7	9/45,0
Миалгия	5/8,2	2/3,0	—
Слабость	23/37,7	22/33,3	7/35,0
Насморк	18/29	16/24,2	4/20,0
Заложенность носа	13/21,3	—	1/5,0
Першение и боль в горле	28/43,8	17/25,8	5/25,0
Кашель сухой	36/59,1	33/50,0	10/50

(30%) лихорадка достигала уровня $39,5 \pm 0,4^\circ\text{C}$, у 10 (50%) больных температура превышала $38,0^\circ\text{C}$, достигая $38,9^\circ\text{C}$ и только у 4 (20%) больных температура не превышала $37,5^\circ\text{C}$.

Нормализация температурной реакции стала отмечаться уже к вечеру 2-го дня и выявлена у 11 (55%) больных, а к 3 и 4 дню добавились еще 6 и 3 человека соответственно, составив 30 и 15%. Снижение температуры стало наблюдаться к концу первых суток от момента поступления у 14 (70%) пациентов. На 2-й и 3-й дни температура снизилась соответственно у 5 (25%) и 1 (5%) больных. Следует заметить, что у 4 (20%) больных этой группы также наблюдался второй пик лихорадки, не превышающий $37,8^\circ\text{C}$.

Анализируя проявления синдрома интоксикации (табл. 6), необходимо заметить, что в день поступления больных выраженный симптом интоксикации отмечался с одинаковой частотой (у 48,4; 45,5 и 45%) у больных трёх наблюдаемых групп. На 2-й и 3-й дни наблюдения интоксикация сохранялась у 24,2—45% больных, но к 4 дню явления интоксикации приобрели умеренный характер и сохранялись у 33,3—35,9% больных, минимальное количество (от 7,8 до 20%) пациентов с явлениями умеренно выраженной интоксикации выявлено и на 5-й день наблюдения. Катаральный синдром в день обращения за медицинской помощью уме-

ренно выражен лишь у 5,0—28,1% больных. У пациентов наблюдаемых групп усиление выраженности катарального синдрома отмечено к 3 дню наблюдения, который регистрировался у половины наблюдаемых пациентов (см. табл. 6), к концу 4-го дня наблюдения отмечен спад катарального синдрома, который регистрировался лишь у 1/3 наблюдаемых пациентов.

Анализируя клиническую симптоматику больных, следует отметить, что в день поступления синдром интоксикации (головная боль, озноб, слабость) выявлен у 24—51% пациентов, более чем у половины (59,1%) пациентов. Катаральный синдром проявлялся кашлем, насморком и заложенностью носа. Першение и боль в горле с одинаковой частотой встречались у больных групп С и Б, доминируя у 43,8% пациентов группы А. Синдром миалгии отсутствовал у больных группы Б, а у больных групп А и С (табл. 7) он наблюдался лишь у 8,2 и 3,0% пациентов. Приём циклоферона (в дозе 600 мг в сутки с интервалом в 24 часа) обеспечивал снижение температурной реакции (рис. 3) на фоне купирования синдрома интоксикации, начиная уже со 2-го дня наблюдения, минимизируя к 4—5 дню наблюдения проявления катарального синдрома.

Таким образом, у наблюдаемых больных ОРВИ и гриппом отмечался синдром интоксикации,

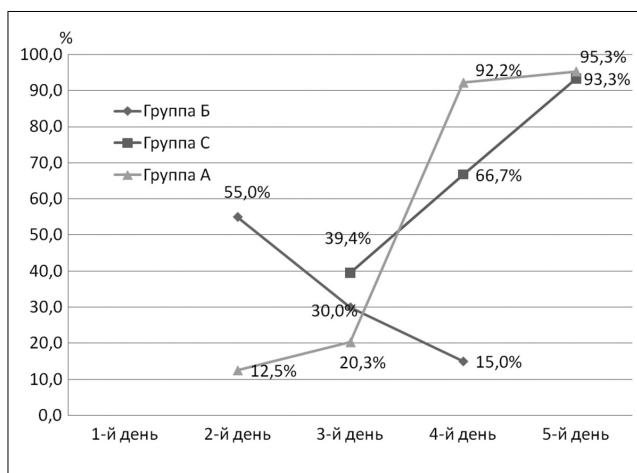


Рис. 3. Динамика снижения температурной реакции (количество больных, %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Грипп. Современные подходы к терапии. Пособие для врачей с грифом УМО / Сологуб Т. В., Романцов М. Г., Малый В. П. М.: 2007.
2. Ершов Ф. И. Грипп и другие ОРВИ. Антивирусные препараты. Справочник. М.,: 2006; 226—247.
3. Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Антивирусные средства в педиатрии. М.: 2005; 159—175.
4. Романцов М. Г., Сологуб Т. В. Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ. Лекция для врачей. Санкт-Петербург. 2008; 40.
5. Сологуб Т. В. Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ Лекция для врачей. Санкт-Петербург. 2008; 42.
6. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: 2005; 287—292.
7. Коваленко А. Л., Романцов М. Г. Индуктор интерферона — Циклоферон. Итоги и перспективы клинического применения. Санкт-Петербург. 2007.
8. Кондратьева Е. И. Экстренная неспецифическая профилактика ОРВИ и гриппа препаратом циклоферон у детей в эпидемический период. Вестн СПб гос мед акад им. И. И. Мечникова. 2005; 1.
9. Шульдяков А. А. с соавт. Эффективность циклоферона при проведении экстренной профилактики острых респираторных вирусных инфекций в организованных коллективах. Методическое пособие для врачей. Санкт-Петербург. 2007.
10. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гриппом, вызванным идентифицированным вирусом гриппа (грипп птиц). Приказ Минздравсоцразвития №460 от 07.06.2006 г.
11. Стандартизированные принципы диагностики, лечения и экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций у детей / Под ред. О. И. Киселева. Санкт-Петербург. 2004; 82—95.
12. Романцов М. Г., Зарубаев В. В., Коваленко А. Л. Грипп А/Н1N1 — типичная эмерджентная инфекция. Вопросы терапии и экстренной профилактики. Вестн СПб гос мед акад им. И. И. Мечникова. 2009; 2: 168—172.
13. (www.epidemiokog.ru)

выраженный в первые 2 дня заболевания, и усиление катарального синдрома на третьи сутки наблюдения. Длительность синдромов сохранялась не более 5 дней. Второй пик лихорадки отмечен у 12,1% больных на 3 день заболевания. По клиническим проявлениям заболевания дыхательных путей, в сезон эпидемического подъема респираторной заболеваемости 2009/10 г., носили характер смешанной (вирусно-вирусной) микстинфекции, чем и объясняется второй пик температурной реакции. Её нормализация установлена у подавляющего числа больных, на 4-й и 5-й день наблюдения. Циклоферон, при своевременно начатом лечении, обеспечивает минимизацию синдрома интоксикации и катарального синдрома, а нормализация температурной реакции наступает на 4-е сутки приёма препарата, без использования антибактериальных средств.