

Эффективность циклоферона при вирусных и бактериальных заболеваниях у детей (клинический обзор)

М. Г. РОМАНЦОВ¹, Л. Г. ГОРЯЧЕВА², М. К. БЕХТЕРЕВА², Т. В. СОЛОГУБ, А. Л. КОВАЛЕНКО³

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

² НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург

³ Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

Cycloferon Efficacy in Viral and Bacterial Diseases of Children (Clinical Review)

M. G. ROMANTSOV, L. G. GORYACHEVA, M. K. BEKHTEREVA, T. V. SOLOGUB, A. L. KOVALENKO

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

Research Institute of Children' Infections, St. Petersburg

Scientific and Technological Pharmaceutical Company POLYSAN, St. Petersburg

В статье представлен собственный материал авторов и данные литературы по фармакотерапевтической эффективности циклоферона, относящегося к группе индукторов интерферона, иммуномодуляторов. Описан эффект препарата при различных социально-значимых заболеваниях детского возраста, среди которых ОРВИ, бронхиальная астма; аллергические состояния, сопровождающиеся нарушением противoinфекционной защиты; микоплазменная инфекция; бронхолегочные осложнения при ОРВИ с низкой интенсивностью свободнорадикального окисления. Показано подавление аутоиммунных процессов, являющихся причиной поствакцинальных осложнений у часто болеющих детей, при использовании циклоферона на фоне плановой вакцинации. Представлены результаты применения циклоферона при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и кишечных инфекциях, как вирусного, так и бактериального генеза. Предлагается применение циклоферона для коррекции дисбиоза кишечника, при котором восстановление микрофлоры до уровня нормы отмечено у 95% детей. Описано применение препарата при хирургической патологии, в частности при аппендикулярном перитоните, с целью снижения послеоперационных осложнений, а также для коррекции иммунных нарушений при хроническом вирусном гепатите С и В у детей при проведении комбинированной терапии. Безопасность и эффективность циклоферона подтверждена постмаркетинговыми рандомизированными исследованиями.

Ключевые слова: циклоферон, дети, вирусные и бактериальные инфекции.

The authors' findings and literature data on the pharmacotherapeut efficacy of cycloferon, an interferon inducer (immunomodulators) are described. The drug effect in the treatment of various socially significant children' diseases, including acute respiratory tract viral infection, bronchial asthma, allergic conditions with infection protection disturbances, mycoplasmic infection, bronchopulmonary complications of acute respiratory tract viral infection with low intensity of free radical oxidation is indicated. The use of cycloferon at the background of vaccination was shown to provide inhibition of the autoimmune processes causing postvaccinal complications in frequently ill children. The results of the use of cycloferon in the treatment of gastrointestinal tract and intestinal infections of both the viral and bacterial genesis are discussed. Cycferon is recommended to be used for correction of the intestine dysbiosis (the microflora level came to normal in 95% of the children). The use of the drug in surgical pathology and in particular in appendicular peritonitis for decreasing the postoperative complications and correction of the immune disturbances due to chronic viral hepatitis C and B in children under the complex therapy is described. The cycloferon safety and efficacy were confirmed by the postmarketing randomized trials.

Key words: cycloferon, children, viral and bacterial infections.

Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2-иммунного ответа, основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов, а хроническая несбалансированность их активации приводит к развитию иммунной патологии. От баланса двух форм иммунного ответа — клеточного и гумо-

рального — решающим образом зависит эффективность элиминации возбудителя [1—3].

Индукторы интерферона представляют собой семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, стимулирующих пролиферацию, дифференцировку клеток костного мозга с использованием механизмов естественного (врождённого) и адаптивного иммунитета. Индукторы интерферона можно рассматривать как самостоятельный класс гетерогенных

© Коллектив авторов, 2010

Адрес для корреспонденции: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47

природных и синтетических соединений, которые способны «включать» систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов. Обладая универсально широким диапазоном фармакологической активности, с выраженным иммуномодулирующим эффектом, они успешно используются для терапии широкого круга вирусных и бактериальных заболеваний [4].

Ведущую роль в защите против вирусов играют интерфероны 1-го и 2-го типа (ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ). Неодинаковая способность индуцировать интерферон связана с особенностями иммунопатогенеза. Иммунный ответ при вирусных инфекциях у детей реализуется в четырёх вариантах, различающихся выраженностью и динамикой неспецифической иммуномодуляции и уровнем продукции цитокинов и специфического антителообразования [5].

Одним из наиболее эффективных и перспективных низкомолекулярных индукторов интерферона является циклоферон (меглумина акридонатацетат, метилглукамина акридонатацетат). Циклоферон обладает низкой токсичностью, не метаболизируется в печени, не оказывает аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия на организм и не кумулирует в организме. Эти свойства позволили циклоферону быстро завоевать достойное место в ряду наиболее значимых лекарственных препаратов [6–8].

Способностью индуцировать интерферон (IFN) под действием циклоферона обладают исключительно иммунокомпетентные клетки организма — моноциты, макрофаги, лимфоциты и купферовские клетки печени. Циклоферон индуцирует образование IFN в селезёнке, лёгких и скелетных мышцах. Препарат преодолевает гематоэнцефалический барьер, о чем свидетельствует обнаружение IFN в мозге, а умеренные титры IFN обнаруживаются и в кишечнике. Циклоферон начинает индуцировать IFN через 4–8 часов, пик достигается к 8 часу, постепенно снижаясь к 24 часу (от момента введения препарата) и полностью исчезает после 48 часов.

Противовирусное действие препарата связано с выработкой эндогенного интерферона и прямым воздействием на репликацию вируса. Прямое действие препарата нарушает репликацию вируса, блокирует инкорпорацию вирусных ДНК или РНК в капсиды, увеличивая количество дефектных вирусных частиц, снижает вирус-индуцированный синтез белков в клетках [2, 4, 9]. Препарат воздействует на иммунный статус организма, нормализуя выработку интерферона как при иммунодефицитных, так и при аутоиммунных состояниях. Именно поэтому он включен в стандарт лечения состояний, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита. Его им-

мунорегуляторные свойства опосредуются через активацию γ -ИФН. При повышении его выработки циклоферон способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3+, CD4+, а также количество CD16+ (естественных киллеров), CD8+, CD72+-(Т-лимфоцитов). Курсовое применение циклоферона достаточно эффективно у больных при хронических и рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекциях, а также у больных с вторичным иммунодефицитным состоянием, ассоциированным с вирусами герпеса, цитомегаловируса, вирусами гепатита.

Циклоферон корректирует синтез иммуноглобулинов, приводит к повышению биосинтеза высокоавидных, т. е. функционально полноценных антител, способствующих более эффективной терапии. Препарат является индуктором цитокинов, активизирует клеточный и гуморальный иммунный ответ (Th1/Th2). Усиливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, активизирует фагоцитоз, повышает генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками.

Противовоспалительное действие циклоферона обусловлено дозозависимым ингибирующим влиянием на синтез провоспалительных цитокинов (IL-1- β , IL-8 и TNF- γ), а также индуцированием мононуклеарами продукции противовоспалительного цитокина (IL-10 и/или TGF- β). Кроме этого, циклоферон восстанавливает клеточную чувствительность к иммунокорректорам (интерферонам, индукторам интерферона и иммуномодуляторам).

Одним из важных направлений формирования полноценного иммунного ответа является регуляция синтеза IFN- γ . Продукция IFN- γ Th1 и ЕК осуществляется благодаря стимуляции так называемыми IFN- γ -индуцирующими цитокинами, такими как IL-12, IL-2 и ФНО- α . Кроме того, IL-18, являясь потенциальным индуктором синтеза IFN- γ , выступает в роли синергиста IL-12 и оба этих цитокина лидируют в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции выработки IFN- γ , который активно стимулируется при действии циклоферона [1, 2].

Особенности иммунопатогенеза у детей. Неодинаковая способность индуцировать интерферон связана с особенностями иммунопатогенеза. Иммунный ответ при вирусных инфекциях у детей реализуется в четырех вариантах [1], различающихся выраженностью и динамикой неспецифической иммуномодуляции и уровнем продукции цитокинов (ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ), специфического антителообразования. В исследованиях, проведенных в НИИ детских инфекций [10], показаны отличия по уровню концентраций ИФН- α и ИФН- γ в крови детей (в возрасте

от 7 месяцев до 3 лет), переносящих ОРВИ на фоне герпесвирусного инфицирования, от больных с респираторной инфекцией без герпесвирусного инфицирования. Е. В. Москалевой и др. [11] исследован уровень ИФН- γ у детей старше 2 лет при ВИЧ-инфекции с перинатальным инфицированием. Показано увеличение продукции ИФН- γ и снижение уровня ИЛ-4 под влиянием терапии циклофероном в комбинации с гриппозной инактивированной вакциной, что указывает на активацию Th1-ответа, являясь благоприятным фактором течения ВИЧ-инфекции [11].

В исследованиях, проведенных Н. А. Коровиной и доложенных на Конгрессе педиатров («Актуальные проблемы развития педиатрии на современном этапе». Киев, 7—8 октября 2003 г.) изучалась экспрессия рецепторов к интерферону на иммунокомпетентных клетках. При нормальной экспрессии не изменяется чувствительность к препаратам интерферона, в то время как повышенная экспрессия сопровождается снижением чувствительности. Таким образом, далеко не у всех детей препараты интерферона могут быть эффективны. В исследованиях Н. В. Минаевой [12] проведена оценка уровня цитокинов (ИЛ-1, ИФН- γ , ИЛ-4) у 392 детей с аллергической патологией дошкольного возраста. Показано повышение их концентрации выше нормы, что отражает сочетание аллергического и инфекционного воспаления. Таким образом, отмечена индукция интерферонов у детей в возрасте до 4 лет, под воздействием как антигенного раздражителя (вирус), так и под воздействием лекарственных средств, включая и индукторы интерферона, в том числе, и циклоферон. В связи с этим представляется закономерным изучение индукторов интерферона 1-го типа, целесообразность использования которых определяется их способностью к одновременной индукции и интерферона 2 типа (ИФН- γ).

При действии различных вирусных агентов и циклоферона индуцируется целый каскад сигналов, которые задействуют «цитокиновую сеть» организма. Известно, что характер иммунного ответа зависит от доминирующего участия клонов CD4+ Th1-го и 2-го типа, которые различаются по продукции цитокинов при развитии иммунного ответа. Активация Th1, продуцирующих ИФН- γ , ИЛ-2 и ФНО- α , ведет к стимуляции функции Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в противовирусной защите. Одним из важных направлений формирования полноценного иммунного ответа является регуляция синтеза ИФН- γ . Продукция ИФН- γ Th1 осуществляется благодаря стимуляции ИФН- γ -индуцирующих цитокинов (ИЛ-12, ИЛ-2 и ФНО- α). ИЛ-18, являясь потенциальным ин-

дуктором синтеза ИФН- γ , выступает в роли синергиста ИЛ-12, лидируя в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции ИФН- γ под действием циклоферона [4, 5].

Аномальные (дефектные) вирусы обнаружены практически у всех инфекционных и онкогенных вирусов животных и человека. Они образуются в процессе внутриклеточного цикла развития вирусов и/или под действием различных экзогенных воздействий (химических, физических и биологических). В ряде случаев размножение вирусов подавляется дефектными частицами, которые известны как дефект-интерферирующие частицы (ДИ-частицы), препятствующие нормальной репродукции вируса, подавляя его цитоцидное действие. Накопление ДИ-частиц в инфицированном организме под воздействием циклоферона приводит к самоограничению инфекции, но при этом дефектные частицы сохраняют цитокин- и ИФН-индуцирующие свойства, стимулируя неспецифический иммунитет [2, 7].

Синдром «часто болеющий ребенок». К группе часто болеющих детей, как справедливо считает J. Bartlett (2001), следует относить «пациентов с рекуррентным (повторным) ОРЗ, болеющих респираторными инфекциями 8 и более раз в году. И. В. Сарвилина (цит. по [6]) наблюдала снижение в 4,1 раза частоты ОРВИ, уменьшение в 1,7 раза длительности обострения и уменьшение в 4,6 раза частоты развития аллергии. В работах [13—15] показана эпидемиологическая эффективность циклоферона: индекс эффективности 2,9 при колебаниях от 2,4 до 3,4, при показателе защиты — от 58,5 до 67,1%, снижение в 2,9 раза заболеваемости ОРВИ. При ОРВИ, осложнённой лакунарной ангиной, нормализация температуры (в первые 48 часов) отмечена у 88% больных, против 24% пациентов, получавших антибиотики. Авторы [16] отметили снижение в 2,4—4,4 раза заболеваемости ОРВИ при использовании циклоферона как у детей, так и у подростков. Наблюдалась смена структуры ОРВИ среди заболевших: увеличивались лёгкие, уменьшались тяжёлые и осложнённые (в 4,3 и более раза) формы заболеваний, выраженная клиническая эффективность нашла свое подтверждение в экономическом критерии «затраты-эффективность» [16]. Наблюдалось [17] уменьшение (в 1,4 раза) числа обострений бронхиальной астмы и частоты ОРВИ (в 2 раза) у детей, больных бронхиальной астмой. И. И. Балаболкиным и соавт. [18] показано, что содержание ИФН- γ коррелирует со степенью тяжести аллергической патологии, отмечено повышение чувствительности клеток к кортикостероидам в его присутствии. Вместе с ИЛ-4 в регуляции синтеза IgE участвуют ИФН- α и ИФН- γ : если ИЛ-4 активи-

рует его продукцию, то IFN- α и IFN- γ ингибируют синтез IgE, при этом эффект от курсовой терапии циклофероном в терапии бронхиальной астмы составил 71% и продолжался в течение полугода после окончания терапии, повышая (в 2 раза) способность лейкоцитов к синтезу IFN- α и IFN- γ .

В исследовании М. В. Гаращенко [19] общее число заболевших среди детей, получавших циклоферон, составило 6%, у всех наблюдалось лёгкое течение ОРЗ, число пропущенных дней по болезни в пересчёте на 1 ребенка составило 4,8 дня. Среди детей, не получавших средств специфической профилактики, уровень заболеваемости составил 58%, а уровень заболеваемости детей, получавших гриппол, составил 19%.

Применяя циклоферон для профилактики ОРВИ и гриппа, Е. И. Кондратьева [20] отмечала снижение интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Ею отмечен цитопротективный эффект на слизистую оболочку полости носа, снижалась степень деструкции плоского и цилиндрического эпителия, наблюдалось повышенное содержание лизоцима, увеличивался уровень s-IgA в слюне, а защитное действие препарата сохранялось в течение 6 месяцев.

Нами проведено лечение больных ОРВИ и гриппом (в сезон подъёма заболеваемости 2009/2010 г.) циклофероном. Показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ колебался от 43,4 до 76,7 на 10 тысяч населения, превышая в 2 раза среднемноголетний уровень [21]. Циркулировал вирус гриппа А (H1N1)/09 и H3N2, документированный по обращаемости, соответственно у 14 и 4% обследованных больных на фоне циркуляции вируса парагриппа (11%), адено- и РС-вируса (4%), что свидетельствовало о наличии смешанной циркуляции респираторных вирусов. Основанием для выбора циклоферона явилось и проведённое нами в НИИ гриппа СЗО РАМН в августе-сентябре 2009 г. изучение его противовирусной активности в отношении вирусов гриппа А различного происхождения в на животных [12]. Так, индекс защиты с использованием циклоферона колебался от 35 до 41%, а среди животных, получавших тамифлю — 36,1%. У наблюдаемых больных ОРВИ и гриппом отмечался синдром интоксикации, выраженный в первые 2 дня заболевания, усиление катарального синдрома установлено на 3 сутки наблюдения. Длительность синдромов сохранялась не более 5 дней. Второй пик лихорадки отмечен у 38,1% больных на 3-й день заболевания. Судя по клиническим проявлениям, поражения дыхательных путей в сезон эпидемического подъёма респираторной заболеваемости 2009/2010 года носили характер смешанной (вирусно-вирусный) микстинфекции,

чем и объясняется второй пик температурной реакции. Её нормализация установлена, у подавляющего большинства больных, на 4-й и 5-й день наблюдения. Циклоферон, при своевременно начатом лечении обеспечивает минимизацию синдрома интоксикации и катарального синдрома. Нормализация температурной реакции наступает к 4 приёму препарата, без использования антибактериальных средств.

Исследованиями Т. А. Шишкиной, Н. П. Курпиной, С. П. Кокоревой и Л. В. Семенченко показан saniрующий эффект в отношении условно-патогенной микрофлоры кишечника. Отмечена нормализация показателей клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулина А, что увеличивало число детей, не болевших ОРВИ в течение 3—6 месяцев после приёма препаратов и способствовало снижению повторных ОРВИ и осложнений. И. Л. Высочиной показано снижение кратности (в 2,2 раза) и длительности острых эпизодов (на 2,7 дня), уменьшение проявлений синдрома лимфаденопатии, астенического и синдрома хронической усталости, осложнённого течения заболевания, при этом восстанавливалась нормальная микрофлора слизистых оболочек носа и зева (цит. по [6, 7]).

Микоплазменная инфекция особенно актуальна в детском возрасте, в связи с возрастающим участием возбудителя микоплазменной пневмонии в развитии не только острых воспалительных процессов верхних и нижних дыхательных путей, но и в формировании рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания. *Mycoplasma pneumoniae* оказывает цитопатическое действие на клетки эпителия респираторного тракта, изменяя их метаболическую активность и нарушая эвакуаторную функцию. Кроме этого, возбудитель непосредственно воздействует на метаболизм и генетическую систему иммунокомпетентных клеток, нарушая их структуру и функции, что и определяет затяжное и/или рецидивирующее течение воспалительного процесса. Исследование Е. Г. Королевой [22] показало, что циклоферон сокращает лихорадочный период, интоксикацию, длительность катарального симптома, минимизирует бронхиальную обструкцию. Улучшение клинической симптоматики происходит на фоне усиления макрофагальной активности, активации синтеза интерферона (в 1,5—1,9 раза), снижения уровня фактора некроза опухоли (TNF), нарастания концентрации иммуноглобулина А, включая и секреторного его компонента у 67—87% пациентов.

Нейроинфекции. В структуре детской инфекционной заболеваемости менингиты остаются самыми распространёнными формами поражения нервной системы, составляя около 36% от общей патологии нервной системы, а 62% из это-

го числа приходится на серозные менингиты. Исследованиями О. А. Паниной, Н. П. Куприной, Е. В. Михайловой и И. Г. Еремеевой показано, что включение циклоферона в терапию при серозных менингитах приводит к быстрому исчезновению клинических симптомов, оказывает нормализующее действие на показатели местного и общего иммунитета, способствует снижению маркеров воспаления в ЦСЖ, слюне, сыворотке крови. Циклоферон сокращает продолжительность симптомов интоксикации и длительность менингеального синдрома при асептическом менингите, обеспечивая более быструю санацию ликвора, стабилизируя уровень цитокинов (IFN- γ и IL-4), играющих важную роль в формировании ранней и полноценной противовирусной защиты организма. При вирусных энцефалитах (Е. В. Михайлова) у детей, получавших циклоферон, наблюдался регресс очаговой неврологической симптоматики, в случае раннего начала терапии на МРТ формируется минимальный органический дефицит. У больных с бактериальным менингитом, получавших циклоферон, обратное развитие субдурального выпота происходило на фоне консервативной терапии, тогда как детям, получавшим стандартную терапию, приходится проводить дренирование субдурального пространства. У больных энтеровирусным менингитом, по мнению Е. В. Михайловой, включение циклоферона и арбидола в комплекс терапевтических мероприятий сокращает длительность тяжёлого состояния, уменьшает симптомы интоксикации, минимизирует неврологическую симптоматику, сокращает сроки санации ликвора. Комплексное применение циклоферона и арбидола способствует клинко-лабораторному выздоровлению достоверно быстрее, чем при применении данных препаратов по отдельности. На 5—6-й день регистрировались нормальные показатели СРБ крови и уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а к 13 суткам у больных, получавших арбидол+циклоферон, отмечена нормализация ликвора ($p < 0,05$). У пациентов, получавших циклоферон, средний срок пребывания в стационаре составил $17,1 \pm 0,52$ койко-дней, у пациентов, леченных арбидолом — $16,8 \pm 0,41$ койко-дней, у пациентов, получавших арбидол+циклоферон — $15,92 \pm 0,37$ койко-дней, тогда как у пациентов, получавших базисную терапию — $19,7 \pm 0,73$ койко-дня. Разница медикаментозного лечения в сравнении со стоимостью базисной терапии составила от 216 до 558 рублей. Таким образом, совместное применение циклоферона и арбидола в комплексе лечебных мероприятий больных энтеровирусным менингитом обеспечивает раннее купирование симптомов интоксикации, уменьшает длительность тяжёлого состояния больных, способствует быстрой нормализации лаборатор-

ных показателей, сокращая сроки санации ликвора и пребывания детей в стационаре [23—26].

Смешанные вирусные инфекции. В последние годы в Российской Федерации, несмотря на снижение общей заболеваемости среди детей, наблюдается рост числа осложнённых форм гриппа и ОРВИ. Под наблюдением Е. Н. Вершининой и соавт. [26] находились дети (в возрасте от 7 месяцев до 3 лет) с ОРВИ (грипп, парагрипп, аденовирус, РС-вирус) с отягощённым преморбидным фоном, частота выявления антител к герпесвирусам составила 77,4% (127 из 164 больных). Применение циклоферона способствовало гладкому течению постинфекционного периода, предотвращало развитие осложнённых форм инфекции. При развитии у детей бронхолёгочных осложнений эффективно применение циклоферона в комбинации с ликопидом, приводящее к сокращению продолжительности катарального синдрома. При пневмониях, осложнивших течение гриппа, циклоферон обеспечивает мобилизацию в кровь CD8-лимфоцитов и ЕК-клеток, мобилизацию цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ), что сопровождается угнетением ответа Т-лимфоцитов и стимуляцией синтеза IgM и IgG. Исследованиями [26] показано, что при бронхолёгочных осложнениях у больных ОРВИ с низкой интенсивностью свободнорадикального окисления применение циклоферона нормализовало уровни адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, выявлено увеличение в 3 раза титра тропного гормона (ТТГ). У детей с высокой интенсивностью свободнорадикального окисления (неосложнённые ОРВИ) циклоферон, нормализуя уровень кортизола, поддерживал на границе нижней нормы концентрацию ТТГ. При бронхолёгочных осложнениях, на фоне высокой интенсивности СРО, циклоферон нормализует уровень кортизола, активность АКТГ повышается в 2 раза и снижается в 3 раза уровень соматотропного гормона (СТГ). При этом наблюдается лёгкое течение заболевания без развития осложнений, быстрое купирование симптомов инфекции (лихорадки и интоксикации) [27, 28].

Инфекционный мононуклеоз. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза у детей разнообразны, что создает определённые трудности в диагностике заболевания, а также при дифференциально-диагностическом разграничении его от заболеваний, сопровождающихся мононуклеозоподобным синдромом. В исследовании, проведённом Е. И. Красновой [29], установлено, что больным инфекционным мононуклеозом противопоказана иммуностимулирующая терапия с применением тималина, Т-активина и других иммуномодуляторов. Неуместно также применение препаратов, содержащих высокие дозы цитокинов (ронколейкин, нейпоген), приводящих к значи-

тельному усилению пролиферации иммунокомпетентных клеток.

Применение циклоферона не приносит вред организму, поскольку он инициирует в организме выработку IFN- γ столько, сколько нужно для иммуномодуляции. Его можно назначать с первых дней болезни, определение низкого уровня IFN- γ в первые дни заболевания является убедительным аргументом в пользу положения, согласно которому терапия циклофероном вполне оправдана при инфекционном мононуклеозе. Наблюдаемое усиление экспрессии HLADR-молекул на фоне лечения циклофероном способствует повышению эффективности антигенспецифического ответа, что в конечном итоге приводит к снижению репродукции вируса, способствует сокращению длительности лихорадки, снижению рецидивов заболевания в анамнезе. Препарат позволяет существенно сократить назначение антибактериальной терапии, способствуя снижению побочных эффектов [29].

В исследовании Н. М. Шведовой, Е. В. Михайловой отмечено, что при первичной Эпштейна—Барр вирусной инфекции с включением циклоферона, наблюдается сокращение сроков пребывания больных в стационаре, в среднем, на 3 койко-дня, уменьшается выраженность и длительность симптомов интоксикации, температурной реакции, гепато-, спленомегалии, лимфо-пролиферативного синдрома, регистрируется меньшая частота развития постинфекционной анемии [26].

Проведённое В. В. Красновым [30] исследование позволяет утверждать, что в формировании клинической картины инфекционного мононуклеоза, в большинстве случаев, принимает участие ассоциация герпетических вирусов при активном участии оппортунистических микроорганизмов (преимущественно EBV и CMV). Клинические признаки заболевания развиваются как при первичном инфицировании, так и в результате реактивации уже имеющейся инфекции. Метод ИФА является эффективным в диагностике ИМ при условии комплексного определения серологических маркёров оппортунистических инфекций, включая специфические IgM, IgG (с определением их авидности) и IgA, у детей в остром периоде заболевания и позволяет установить этиологически значимый микроорганизм.

Циклоферон при лечении инфекционного мононуклеоза у детей обеспечивает активацию иммунитета, нормализует низкомолекулярные иммунные комплексы, способствуя более быстрому прекращению активной репликации вируса. Циклоферонотерапия позволяет сократить назначение антибактериальных химиопрепаратов, минимизировать побочные действия, свойственные этим препаратам. Н. В. Минаевой [12]

изучены особенности аллергопатологии у детей с синдромом нарушения противомикробной защиты и разработана схема лечебно-реабилитационных мероприятий с учётом этиоиммунопатогенетических принципов. Применение циклоферона в комплексе с ацикловиром у детей с аллергической патологией и с синдромом нарушения противомикробной защиты снижало (в 1,7 раза) острую заболеваемость, уменьшало риск рецидивирования хронической герпесвирусной инфекции и долю детей с ЛОР-патологией в 1,9—2,6 раза, нормализуя изменённые показатели иммунитета.

В структуре **заболеваний органов пищеварения** у детей доминируют воспалительные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (хронический эзофагит, гастродуоденит, гастрит). Заболевания верхних отделов пищеварительного тракта характеризуются развитием дефицита факторов местного иммунитета, снижением уровня противо- и провоспалительных цитокинов и концентрации лизосомальнокаталитического белка, обеспечивая тяжесть и активность воспалительного процесса. Исследованиями Т. М. Ошевой [31] показано, что применение циклоферона в комбинации с пребиотиками у детей с патологией верхних отделов органов пищеварения нормализует дисбаланс секреторного иммуноглобулина А и кислотообразующую функцию желудка. При хронических воспалительных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией, в протокол базового лечения, осуществляемого гастроэнтерологом в целях интенсификации терапии, следует включать иммунотерапию не менее двух раз в год: ацикловир (по 0,2 г 5 раз в день после еды в течение 5 дней) в сочетании с циклофероном (по 10 мг/кг массы тела один раз в сутки за полчаса до еды, не разжевывая) на 1, 2, 4, 6, 8 дни и еще 5 приёмов с интервалом 72 часа.

У детей с гастродуоденальной патологией (язвенная болезнь, хронические и эрозивные гастродуодениты) использование циклоферона увеличило эффективность лечения на 20%. Отмечено купирование болевого абдоминального синдрома и изжоги, рубцевание язв, заживление эрозий, уменьшение воспалительных явлений в гастродуоденальной зоне. Обострение основного заболевания у детей, получавших циклоферон, в комплексной терапии наблюдалось в 6% случаев, против 18,5% случаев в группе сравнения [25, 31, 32].

НР-ассоциированные гастродуоденальные заболевания сопровождаются иммунологической недостаточностью более чем у половины пациентов, снижая результативность эрадикационной терапии. С целью иммуномодуляции Е. А. Корни-

енко (цит. по [7]) использован циклоферон. Ею проведена сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии у детей от 7 до 14 лет с хроническими НР-ассоциированными гастритами, проведённой по тройной схеме, включавшей омепразол в дозе 20 мг, амоксициллин 50 мг/кг и метронидазол 20 мг/кг в сутки в течение 7 дней, и у пациентов группы сравнения, того же возраста с аналогичной патологией по схеме, дополненной циклофероном. Общая продолжительность терапии (циклоферон + омепразол + метронидазол + амоксициллин) составила 8 дней. Контроль эрадикации проводился в сроки от 1 до 3 месяцев после окончания курса антихеликобактерной терапии. Эрадикация НР при стандартной тройной схеме наблюдалась в 73% случаев. При назначении циклоферона эрадикации удалось достичь у 93% пациентов. Таким образом, двойная направленность терапии: с одной стороны, на уничтожение микроба, а с другой — на повышение механизмов естественной иммунологической защиты организма увеличила результативность лечения на 20%, позволяя рекомендовать использование индукторов интерферона, в частности — отечественного препарата циклоферон, для повышения эффективности антихеликобактерной терапии, дополняя им стандартные эрадикационные схемы (цит. по [7]).

Хронический гепатит В и лямблиоз как сочетанное заболевание является социально значимым в формировании патологии детей, особенно в условиях Дагестана. С. Г. Агаевой [33], показано, что течение заболевания у детей характеризуется минимальной и низкой активностью, скудностью клинических проявлений при длительно продолжающейся репликации вируса, низкой цитолитической активностью, и плохо поддается лечению. Комплексная терапия больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза, с включением препарата циклоферон к противоямблиозной терапии, обеспечивает получение более стойкого эффекта от специфической терапии, а также лучшую переносимость препарата макмирора, минимизируя его побочные эффекты. Однако важнейшим показателем, указывающим на целесообразность применения комбинации макмирора с циклофероном, явился показатель регистрации рецидивов лямблиоза. Повторное выявление лямблей в кале на протяжении года наблюдения отмечено в 16,6%, а у детей контрольной группы в 40,0% случаев. Таким образом, циклоферон может применяться как на подготовительном этапе перед специфической терапией лямблиоза для уменьшения активности процесса, так и в качестве самостоятельного противовирусного лечения.

Под наблюдением Л. Г. Горячевой [34–36] находилось 70 детей первого года жизни, больных ВГ (40 — ВГ В и 30 — ВГ С), а также 44 ребенка с

ХВГ (23 — с ХВГ В и 21 — с ХВГ С) в возрасте 1–3 лет. Противовирусная терапия (ПВТ) препаратами IFN- γ (интераль, виферон) и индуктором IFN (циклоферон) проводилась 98 детям. Среди больных ВГ В и С первого года жизни большую часть составили дети, заразившиеся от матерей, парентеральный путь передачи инфекции зарегистрирован лишь в 25 и 10% случаев. Желтушная форма выявлена лишь у 4 (10,0%) детей с ВГ В в возрасте 1,5–5 мес. и протекала типично, с умеренной билирубинемией (56–112 мкмоль/л), высоким уровнем АлАТ (810–2160 ед/л). Желтушный ВГ обычно заканчивается выздоровлением, но в нашем исследовании у 2 детей персистенция HBsAg, HBeAg и гиперферментемия сохранялись более 8 мес., что указывало на хроническое течение болезни. У 5 (12,5%) детей отмечено транзиторное (до 3 мес.) носительство HBsAg (а также анти-HBc или анти-HBe) без других проявлений болезни. После 3-го месяца циркуляция их прекратилась без выработки протективного иммунитета.

Большинство пациентов, независимо от пути инфицирования, переносили безжелтушную и субклиническую форму ВГ. У детей с ВГ С регистрировались только эти 2 формы болезни. При безжелтушной форме выявлялись диспептический синдром и интоксикация (при ВГ В — у 72,0%; при ВГ С — 10,0%), но основными симптомами были гепатомегалия (66,7 и 47,6%) и гиперферментемия (100%). Уровень АлАТ достигал $130,6 \pm 48,7$ ед/л (88–234 ед/л) при ВГ В и $110,9 \pm 27,7$ ед/л (79–158 ед/л) при ВГ С. У больных с субклинической формой на фоне нормальных значений АлАТ в 31,8–22,2% случаев отмечалась умеренная гепатомегалия, связанная с тяжёлой сопутствующей патологией со стороны ЦНС, бронхолёгочной системы и др. При УЗИ, кроме увеличения печени и патологии жёлчного пузыря (деформации и признаки гипомоторной ДЖВП), другой патологии не выявлено. Несмотря на скудную симптоматику, заболевание у большинства детей приняло хроническое течение: при ВГ В — в $57,5 \pm 7,8\%$, а при ВГ С — в $76,7 \pm 14,6\%$ случаев.

Наблюдение за детьми, больными ХВГ, показало, что при ХВГ В клиническая симптоматика оставалась более выраженной, особенно в первые 3 года (гепатомегалия — у 60,9%, астеновегетативный синдром — у 56,5%, геморрагические проявления — у 13,0% больных). У пациентов с ХВГ С эти симптомы выявлялись в 2 раза реже. Такая же разница была и в активности трансфераз. Обострения процесса (АлАТ более 500 ед/л) наблюдались в 17,4 и 5,3% случаев соответственно, были безжелтушными, длительностью 3–9 недель. При УЗИ печени, кроме гепатомегалии, к трём годам выявлялось диффузное повышение

эзогенности паренхимы. У детей, страдающих ХВГ (до 2 лет), в 100% случаев обнаруживались ДНК и РНК вирусов, а к трём годам фаза репликации сохранялась у 73,9% больных ХВГ В и у 80,9% больных ХВГ С.

Количественное определение ДНК/РНК показало, что, несмотря на более выраженную клинико-биохимическую активность процесса у детей с ХВГ В, у них значительно чаще отмечался низкий уровень виремии — менее 100 тыс. МЕ/мл (60,0 и 14,3%). Высокие (более 1 млн МЕ/мл) и средние (200—900 тыс. МЕ/мл) концентрации вируса регистрировались при ХВГ С одинаково часто (43,0%). Исчезновение РНК/ДНК из крови в большинстве случаев было результатом ПВТ. Спонтанный выход в полную ремиссию к 5 годам отмечен только при ХВГ В ($5,0 \pm 4,8\%$). Но сероконверсии HBsAg на анти-HBs, свидетельствующей об элиминации вируса и выздоровлении, в этом возрасте установлено не было.

Изучение иммунного статуса детей раннего возраста выявило значительные его особенности. При умеренной активности процесса на фоне характерного для ХВГ В и С увеличения уровня TNF- α и IL-1 β и снижения относительно «нормы» количества (в %) CD3+, CD4+, CD8+ ЦТЛ, CD20+ В-лимфоцитов отмечалось перераспределение Т-лимфоцитов со снижением числа CD8+ (до 12,5–12,7% при норме 21,2%) и увеличением индекса CD4/CD8 (до 2,8–3,1 при норме 1,9). Патогенетически значимым было резкое подавление продукции IFN- α , а при ХВГ С и IFN- γ . При ХВГ В не наблюдалось выраженного снижения секреции IFN- γ , но не было и активации, свидетельствующей о подключении к ответу Th1. Клеточный Th1-зависимый иммунный ответ, необходимый для защиты от вирусов, был экспрессирован слабо или вообще отсутствовал. Кроме того, выявлена селективная супрессия синтеза хемокина IL-8, стимулирующего приток Т-лимфоцитов в очаг воспаления. Подавление продукции IFN- γ и IL-8 способствовало «выживанию» гепатотропных вирусов и придавало процессу изначально хроническое течение, характеризующееся стёртыми симптомами и вялым, торпидным течением, с периодической сменой фаз умеренной и минимальной активности.

Детям с ВГ В (в возрасте 6—12 мес.) назначался циклоферон. После завершения курса элиминация вируса (исчезновение ДНК и HBsAg) установлена в $42,8 \pm 10,8\%$ случаев. Спонтанная элиминация HBV до года составляет не более 20%. У больных ХВГ В старше 1,5 лет длительность лечения была 3 мес., полная ремиссия после окончания курса отмечена в $34,5 \pm 8,4\%$ случаев, а стабильная (через 6 мес. после курса терапии) — в $21,9 \pm 7,4\%$ случаев. В данной группе больных также использовался виферон. Эффек-

тивность его была низкой: соответственно 13,3 и — 6,7%. Лишь комбинация его с циклофероном способствовала установлению ремиссии, в том числе стабильной в $46,1 \pm 9,7$ и $30,8 \pm 9,0\%$ случаев.

В качестве стартовой терапии у детей первого года, страдающих острым ВГ С, избран виферон. При назначении его в возрасте 3—6 мес. стойкое исчезновение из крови РНК регистрировалось у 77,8%, в 6—12 мес. — у 50,0%, в 13—18 мес. — у 30,0%. Назначение его детям старше 3 лет было неэффективным. Применение циклоферона при ХВГ С снижало уровень виремии в 2,9 раза. Наилучший результат лечения детей с ХВГ С (старше 2 лет) был получен при использовании препарата интервал. Полная ремиссия после курса и стабильное состояние — в $62,5 \pm 15,3\%$ случаев.

Препараты виферон и циклоферон отличались хорошей переносимостью, отсутствием выраженных побочных эффектов, выявлялись и аллергические реакции (до 2,0%). При лечении интервалом у всех детей регистрировался подъём температуры тела до фебрильных цифр после первых 3—8 инъекций, купирующийся приёмом парацетамола, миалгии, артралгии в 20—23,3% случаев, умеренная миелодепрессия в виде цитопении в периферической крови в 30% случаев, не требующая отмены препарата или лечения. Снижение массы тела не более 5% отмечались у 20% детей, которым проводилась коррекция питания смесями «Нутридринк». Сочетание интервала и циклоферона снижало частоту побочных эффектов и улучшало переносимость лечения.

Изучение иммунологических показателей до и после лечения показало, что положительный эффект препаратов сопровождался активацией синтеза IL-1 β и IFN- γ и существенным сдвигом баланса цитокинов Th1/Th2 в сторону Th1. Влияние циклоферона на продукцию цитокинов было мягким. В комбинации с интервалом он способствовал значительному снижению уровня TNF- α ($с 219 \pm 46$ до 53 ± 19 пг/мл) и повышению IFN- γ ($с 13,4 \pm 2,7$ до 95 ± 17 пг/мл), чем и можно объяснить снижение побочных эффектов.

В иммунном статусе детей раннего возраста патогенетически значимым явилось снижение уровня IFN- γ с инверсией индекса IFN- γ /IL-4 и сдвигом баланса Th1/Th2 в сторону Th2. Подавление продукции цитокина Th1 IFN- γ и хемокина IL-8 способствовало «выживанию» гепатотропных вирусов, придавая процессу изначально хроническое течение.

Таким образом, противовирусное лечение детей с ВГ В и С раннего возраста необходимо начинать с момента установления диагноза. Препаратами выбора являются циклоферон в комбинации с вифероном и интервалом, способствующие установлению ремиссии в 46—62% случаев.

Этиотропная терапия **вирусных кишечных инфекций** у детей остается не разработанной. Ки-

щечник является мощным органом иммунитета (Т-лимфоциты локализованы в собственной пластинке слизистой оболочки кишки). При внедрении патогена в организме происходит снижение иммунорезистентности, нарушаются процессы переваривания и всасывания, возникает транзиторный иммунодефицит с развитием интерферонодефицита, обуславливая затяжное и хроническое течение кишечных инфекций. В исследованиях О. В. Тихомировой [37], Е. В. Михайловой [38] выявлена зависимость течения заболевания от интенсивности антительного ответа и индукции IFN- α , что явилось основанием для применения циклоферона в комплексной терапии ротавирусной инфекции. Включение циклоферона привело к более лёгкой форме течения заболевания и укорочению продолжительности основных клинических его проявлений (интоксикации, лихорадки, катаральных явлений, диареи, болей в животе, метеоризма). У детей, получавших циклоферон, отмечено снижение (в 7,1 раза) ротавирусного антигена на фоне стимуляции (в 2,9 раза) противовирусных антител, обеспечивая выздоровление детей.

Вопрос влияния циклоферона на биологические свойства внутриклеточных бактериальных патогенов изучен недостаточно. В связи с этим под руководством акад. РАМН О. В. Бухарина [39] проведено исследование антимикробной активности препарата и его влияния на персистенцию внутриклеточных бактерий. Показано подавление факторов персистенции (антилизоцимная и антикомплемментарная активность) грамотрицательных (шигел, сальмонелл, бруцел, франциселл) бактерий, затрудняя их паразитирование внутри клеток и повышая эффективность лекарственных воздействий. Не исключено, что ингибирование циклофероном персистентного потенциала внутриклеточных патогенов способствует их элиминации при острых и хронических инфекционных процессах. Заболевания верхних отделов пищеварительного тракта характеризуются развитием дефицита факторов местного иммунитета, снижением уровня противо- и провоспалительных цитокинов и концентрации лизосомальнокатионного белка, обеспечивая тяжесть и активность воспалительного процесса. Длительная иммунореабилитационная терапия способствует достижению стойкой ремиссии при воспалительных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта. При изучении клинико-иммунологических особенностей иерсиниозной инфекции установлено [6, 40], что у больных с острым течением в фазу реконвалесценции в фенотипическом составе лимфоцитов выявлено только увеличение числа В-лимфоцитов, а повышенное содержание CD25+ и CD95+ лимфоцитов сопряжено с высокой пролиферативной активностью Т-лимфоцитов. Острое те-

чение характеризовалось ранним и высоким антительным ответом. Прогностически неблагоприятными признаками негладкого течения были малосимптомные варианты заболевания, начало инфекции с изолированного абдоминального синдрома или с поражения печени. Включение циклоферона (6—10 мг/кг *per os* 1 раз в сутки) в терапию острых форм псевдотуберкулёза и кишечного иерсиниоза приводило к сокращению продолжительности основных клинических симптомов и предупреждало развитие негладкого течения заболевания.

Среди бактериальных кишечных инфекций особое внимание привлекают шигеллы, обладающие высокими инвазивными и патогенными характеристиками. Сегодня доминируют штаммы Флекснер 2а и 3а, поэтому клиника заболевания характеризуется преобладанием среднетяжёлых и тяжёлых форм инфекции, наблюдается выраженный интоксикационный синдром, формируется длительное бактериовыделение. О. В. Тихомирова [37] с целью предотвращения негладкого течения заболевания включала в комплексную терапию шигеллёзов препарат циклоферон. Препарат, активируя клеточный иммунный ответ, усиливает продукцию специфических иммуноглобулинов класса А, неспецифических иммуноглобулинов класса М. Клинический эффект циклоферона обеспечивал гладкое течение заболевания, отсутствие повторного выделения возбудителя. У 12,8% больных, получавших антибактериальную терапию, продолжалось повторное выделение возбудителя. После того, как эти дети были пролечены циклофероном, наблюдалась 100% санация организма от возбудителя. Исследованиями Н. Г. Караськовой показано, что у больных с дизентерией и сальмонеллёзом, получавших циклоферон в комплексной терапии, микробиологическая санация наступала у 90,3% больных, у 89% пациентов нормализовался стул. Старикова И. с соавт. (2004) оценивая эффективность циклоферона при кишечных (шигеллёз, сальмонеллёз) инфекциях, показала наступление санации кишечника у 95 из 100 больных, уменьшение кишечного токсикокоза, общетоксического и колитического синдромов, что способствовало сокращению сроков пребывания детей в стационаре (цит. по [7]).

Е. И. Краснова отмечает целесообразность применения циклоферона в комплексной коррекции дисбиоза кишечника у детей раннего возраста (уровень микрофлоры кишечника восстановился до нормы у 95% пациентов, а число условно-патогенной микрофлоры сократилось в 12 раз) [6, 7].

В детском возрасте, как считает Ф. Н. Рябчук, дисбактериозы формируются под действием вирусных инфекций (ОРВИ, гриппа), а самые тяжёлые формы нарушения микробиоценоза происхо-

дят под воздействием активной терапии антибиотиками и химиопрепаратами. У 88,1% часто болеющих детей выявлены нарушения микрофлоры толстой кишки, а у 92% часто болеющих детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта также выявлен дисбиоз с изменениями в системе иммунитета (повышение уровня CD3+, CD8+ и снижение JgA). Одновременное поражение дыхательных путей и кишечника у детей остается недостаточно изученным как в отношении этиологии, особенностей клинического течения, механизмов патогенеза, так и принципов лечения. Чаще всего ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом регистрируется у детей 1-го года жизни (33,7%), реже у детей от 1 до 2 лет (30,4%), в возрасте 3—7 лет (27,2%) и у школьников (21,2%). Респираторная вирусная этиология выявлена у 79% пациентов, бактериальная инфекция участвовала в поражении дыхательных путей в 5,4% случаев, всегда сочетаясь с вирусной этиологией. Ротавирусная инфекция выявлена в 39,1% случаев, с помощью электронной микроскопии выявлены коронавирусы, детекция которых не проводится в обычной клинической практике [6, 40].

Сегодня под термином дисбактериоз понимается состояние динамического равновесия, которое определяется физиологическими и иммунобиологическими особенностями организма хозяина, а также видовым и количественным составом микробных ассоциаций и разнообразием их биохимической активности. Нормальная микрофлора в организме человека выполняет различные функции. Одна из основных функций — защитная, так как бактерии-симбионты человека обладают выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенным микроорганизмам. Представители нормальной микрофлоры организма тормозят рост и размножение условно-патогенных и патогенных микроорганизмов — энтеропатогенных кишечных палочек, протеев, сальмонелл, шигелл, стафилококка и др. Участие нормальной микрофлоры кишечника в обменных процессах организма хозяина определяется утилизацией ею непереваренных пищевых соединений, синтезом представителями нормальной микрофлоры кишечника витаминов группы В, витамина К, никотиновой и фолиевой кислот, разнообразных биологически активных соединений. Еще одной важной функцией нормальной микрофлоры кишечника человека является её участие в формировании иммунобиологической реактивности организма хозяина. В результате антигенной стимуляции микроорганизмами иммунной системы организма человека у него создается и поддерживается общий пул иммуноглобулинов. Нарушение любой из функций приводит к изменению различных видов метаболизма, возникновению дефицита микронутриен-

тов в организме человека и снижению его иммунного статуса.

Т. А. Шишкина [6, 40] изучала микрофлору кишечника у 96 часто болеющих детей в возрасте от 4 до 6 лет с целью коррекции дисбиоза желудочно-кишечного тракта. В анамнезе у 44,8% матерей наблюдаемых детей были хронические заболевания и у трети из них (29,8%) отмечались обострения этих заболеваний во время беременности. Гестоз первой половины беременности отмечался у 35,5% женщин, гестоз второй половины — у 80,2%, анемия — у 52,8%, угроза прерывания беременности — у 50,9%. У 78% детей отмечались функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, на периодическое недомогание жаловались 13,5% детей, у 46,8% наблюдался сниженный аппетит, у 11,4% отмечалась изжога, тошнота, у 53,1% — боли в животе, у 46,8% — запоры, у 11,4% — неустойчивый стул. У 8,3% пальпировались спазмированные участки толстой кишки, у 11,4% — умеренное вздутие живота, урчание. У 18,0% детей отмечалась прозрачная слизь на поверхности фекалий с неперева-ренными частицами пищи. У 73,5% детей наблюдались осложнения в виде бронхита, пневмонии, ларинготрахеита, отита, лимфаденита, синусита. Прием антибактериальных средств потребовался 91,2% больным. Бактериологическое исследование выявило нарушение видового и количественного состава микрофлоры кишечника у 88,1% часто болеющих дошкольников. Патогенные микроорганизмы у них не высевались. Выявлено снижение среднего уровня *Lactobacillus* ($p < 0,001$) и повышение *E.coli* со сниженными ферментативными свойствами ($p < 0,01$), по сравнению с показателями у здоровых детей; среди условно-патогенной микрофлоры отмечалось увеличение содержания *Proteus* ($p < 0,01$). Кишечная палочка выявлена у 76 детей (79,2%). У 31 (40,8%) из них определено выраженное её снижение, у 45 (59,2%) — повышение её количества. Лишь у 20,8% детей содержание соответствовало норме. Эшерихии с низкой ферментативной активностью определялись у 50 (52,1%) часто болеющих дошкольников, гемолизирующие формы кишечной палочки — у 3 детей. На фоне снижения количества штаммов облигатных представителей микрофлоры у 48 детей (50,0%) диагностирована контаминация толстой кишки условно-патогенной флорой: грибами рода *Candida* — у 38,7%, *Proteus* — у 20,4%, *S.aureus* — у 3,2%.

В НИИ детских инфекций (М. К. Бехтерева) изучено влияние циклоферона на элиминацию аллохтонной флоры из состава кишечного микробиоценоза при кампилобактериозе, что обусловлено данными о доказанном (*in vitro*) воздействии препарата на экспрессию факторов

персистенции грамотрицательных патогенных, условно-патогенных энтеробактерий и грамположительных кокков. Эффект доказан положительными результатами применения препарата при таких бактериальных кишечных инфекциях, как сальмонеллёз и иерсиниоз. Дети с установленным диагнозом дисбактериоза кишечника жаловались на периодическое недомогание (27,5%), у 50,0% из них отмечался сниженный аппетит, у 72,7% периодически возникали боли в животе, у 40,9% детей наблюдались запоры, на неустойчивый характер стула указывали 54,6% детей. Обложенность языка наблюдалась у 36,4% дошкольников. У 8,3% пальпировались спазмированные участки толстой кишки, у 11,4% — умеренное вздутие живота, урчание. У 18,5% отмечалась прозрачная слизь на поверхности фекалий.

Коррекция дисбиоза кишечника у детей проводится строго индивидуально под контролем лабораторного исследования кала на дисбактериоз, показанного детям, получавшим много антибиотиков. Изучен эффект циклоферона в терапии кампилобактериоза. Препарат назначался детям в лекарственной форме «ректальные суппозитории»¹ с момента установления диагноза кампилобактериоза (методом ПЦР). Клинический эффект циклоферона проявлялся достоверным сокращением длительности субъективных ощущений дискомфорта (более в животе и снижения аппетита), определяемой болезненности при пальпации живота и синдрома дистального колита (длительность тенезмов и спазма, болезненности, урчания сигмовидной кишки) в среднем в 1,5 раза по сравнению с традиционной терапией. Установлено снижение частоты затяжного бактериовыделения в периоде реконвалесценции более чем в 5 раз, а также отмечена очевидная тенденция снижения негладкого течения заболевания, обострений и рецидивов.

Ректальное введение циклоферона приводило к уменьшению глубины деструктивных и воспалительных изменений в кишечнике, что значимо отразилось на длительности болевого абдоминального синдрома, проявлений дистального колита и динамике восстановления самочувствия и аппетита больного ребенка. Показанный положительный эффект позволил сократить сроки госпитализации детей, уменьшив нежелательные эффекты длительного пребывания ребенка в стационаре.

У детей, в терапию которых был включен циклоферон, уже в периоде ранней реконвалесценции отмечено снижение титров условно-патогенной флоры кишечного содержимого (*K.pneumoniae*, *S.aureus*, *Enterobacter* spp.) и заполнение слизистой нормальной кишечной па-

лочкой. Включение в комплекс терапии циклоферона предотвращало заселение кишечника микробами-ассоциантами и сохраняло степень контаминации условно-патогенной флорой по крайней мере на том же уровне ($1,9 \log / 1 \text{ г}$).

Таким образом, циклоферон, способствуя более быстрому купированию местных проявлений заболевания (колитного и болевого абдоминального синдрома), повышал эффективность эрадикационной терапии. Эффективность циклоферона заключается в уменьшении длительности местных клинических проявлений кампилобактериоза, снижении уровня контаминации кишечника микробами-ассоциантами в ходе заболевания, значительным сокращением частоты повторного бактериовыделения возбудителя и в достоверном нарастании продукции общего иммуноглобулина класса А в кишечнике. Решение о назначении этиотропных и иммуномодулирующих препаратов при ведении ребенка с острой кампилобактерной инфекцией должно сопровождаться взвешиванием таких клинко-анамнестических критериев, как наличие отягчающих преморбидных состояний, выраженность и длительность общеинфекционных синдромов, длительность диареи и глубина поражения слизистой кишечника. Дополнительными критериями, указывающими на необходимость применения циклоферона, являются выраженная степень нарушения микробиоценоза толстого кишечника и уровень общего иммуноглобулина класса А в составе кишечного секрета.

О. К. Ботвиньевым [27] изучена клинко-лабораторная эффективность включения в базовую терапию циклоферона при пиелонефрите. Клинко-лабораторная ремиссия в течение года отмечена у 64,3% больных, получавших циклоферон, против 47,1% пациентов, находившихся на базовой терапии. Отмечено снижение до 7,1% рецидивов. Установлен минимальный риск обострений (0,37) заболевания в группе больных, получавших циклоферон, а также минимальный относительный риск ($0,5967 \leq 1$) возникновения рецидивов у пациентов, в терапию которых включен циклоферон.

Вакцинация часто болеющих детей (в возрасте $1,76 \pm 0,35$ лет) с рецидивирующими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей проведена дивакциной против кори и паротита с применением циклоферона [6, 40]. В 91,5% случаев течение поствакцинального периода было гладким. Иммунологические изменения проявлялись увеличением числа CD16+, что обеспечило гладкое течение вакцинального процесса, и CD25+ клеток, что определило интенсивность антителообразования при ревакцинации. Сниже-

¹ Разрешение № 288 от 23 июля 2008 г. Росздравнадзора.

ние ЦИК и увеличение количества CD95+ клеток привело к подавлению аутоиммунных механизмов, которые являются причиной поствакцинальных осложнений.

Включение циклоферона в состав комплексной терапии серозных менингитов приводило к быстрому исчезновению клинических симптомов, нормализовало показатели местного воспаления, способствовало снижению маркеров воспаления в ЦСЖ и в крови. Циклоферон сокращал продолжительность симптомов интоксикации и менингеального синдрома при асептическом менингите, обеспечивал более быструю санацию ликвора, стабилизировал уровень цитокинов (IFN- γ и IL4), играющих важную роль в формировании ранней и полноценной противовирусной защиты организма.

При вирусных энцефалитах у детей, получавших циклоферон, наблюдался регресс очаговой неврологической симптоматики, в случае раннего начала терапии формировался минимальный органический дефицит. У больных с бактериальным менингитом, получавших циклоферон, обратное развитие субдурального выпота происходило на фоне консервативной терапии, тогда как у детей, получавших стандартную терапию, в половине случаев прибегали к дренированию субдурального пространства [26].

Острый перитонит представляет серьезную хирургическую проблему. Частота перитонита при остром аппендиците в детском возрасте колеблется в пределах от 6 до 50%. Сохраняется возможность летального исхода (0,7–23%) в зависимости от возраста и достаточно высокий (до 30%) риск развития послеоперационных осложнений. А. В. Белякова [10] провела коррекцию нарушений иммунитета у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом, используя циклоферон. Наблюдалось устранение дефектов Т-клеточного звена иммунитета, уменьшение степени эндогенной интоксикации и послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в 5,2 раза. Из послеоперационных осложнений (36,5%) у больных, получавших терапию антибиотиками, наиболее часто встречались инфильтрат брюшной полости (7%), воспалительный инфильтрат области послеоперационной раны (8,3%), спаечная непроходимость и продолжающийся перитонит (по 5,9%), абсцесс брюшной полости (4,7%). В группе больных, получавших циклоферон,

лишь в 5,9% случаев выявлен воспалительный инфильтрат послеоперационной раны [10].

Заключение

Циклоферон, являясь индуктором интерферона 1 и 2-го типов, относится к классу противовирусных препаратов, обладающих полифункциональностью. Он обладает широким спектром фармакологических эффектов, что позволяет применять его в качестве лечебного и профилактического средства. Благодаря хорошей переносимости препарат с успехом применяется в педиатрической практике. Анкетирование 492 врачей, участвовавших в Российском национальном конгрессе показало, что раствор циклоферона назначают больным 229 (46,5%) врачей из общего количества, принимавших участие в анкетировании. При гриппе и ОРВИ его применяют 50,7%, при герпесвирусной инфекции — 45,1%, при цитомегаловирусной инфекции — 24,5%, при хламидиозе — 24%; при вирусных гепатитах — 25%, при нейроинфекциях — 11,3%, при ВИЧ-инфекции — 7,2%, при системных аутоиммунных заболеваниях — 7,2%, при вторичных иммунодефицитных состояниях — 15,3% врачей. Таблетки циклоферона при гриппе и ОРВИ назначают 62,5%, при герпесвирусных инфекциях — 24–32%, при хламидиозе — 15,9%, при вирусном гепатите — 21%, при кишечных инфекциях — 13,6%, при нейроинфекциях — 7,4%; при ВИЧ и вторичных иммунодефицитах соответственно 5,7 и 11,4% врачей. Побочные эффекты, описанные в инструкции по медицинскому применению циклоферона, выявлены у 19–24% больных, принимавших препарат. В 85–87% случаях побочные эффекты купировались самостоятельно и не требовали медикаментозной терапии.

Отсутствие токсичности у циклоферона, широкий спектр биологической активности, наличие иммуномодулирующей активности, хорошая растворимость в биологических жидкостях и способность легко выводиться из организма привлекают внимание всё большего числа исследователей, желающих изучать этот уникальный препарат.

Таким образом, циклоферон занимает достойное место при лечении различных патологических состояний, улучшая качество медицинской помощи детскому населению. На сегодняшний день продолжается поиск новых сфер для клинического применения лекарственных форм циклоферона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Железникова Г. Ф., Иванова В. В., Монахова Н. Е. Варианты иммуннопатогенеза острых инфекций у детей. СПб.: 2007; 45–80.
2. Еришов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: 2005; 211–219.
3. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью /Учебное пособие с грифом УМО-639-2004 /Под ред. М. Г. Романцова. М.: 2005; 74.
4. Григорян С. С. Индукторы интерферона: итоги и перспективы. Интерферону — 50 лет. Материалы конференции. М.: 19–20 ноября 2007; 66–72.
5. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: 2008; 23–46.
6. Романцов М. Г., Еришов Ф. И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. М.: 2009; 349.
7. Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике. СПб.: 120.

8. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов. М.: 2006; 192.
9. *Ершов Ф. И., Романцов М. Г.* Антивирусные средства в педиатрии. М.: 2005; 112–132.
10. *Белякова А. В.* Нарушения иммунитета и их коррекция у детей с распространенным апендикулярным перитонитом. Автореф. дисс. ... к. м. н. Челябинск. 2006; 21.
11. *Москалева Е. В., Смирнова С. В., Петрова А. Г.* Циклоферон при ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным инфицированием. СПб.: 2008; 24.
12. *Минаева Н. В.* Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противoinфекционной защиты. Автореф. дисс. ... д. м. н. Пермь, 2006; 44.
13. Применение циклоферона для экстренной профилактики ОРВИ в организованных детских и подростковых коллективах. Методические рекомендации №23 Департамента здравоохранения Москвы / Под редакцией Е. А. Дегтяревой. М.: 2008; 24.
14. *Романцов М. Г., Сологуб Т. В.* Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ. Лекция для врачей. СПб.: 2008; 42.
15. *Селькова Е. П.* Профилактика респираторных заболеваний в период эпидемического подъема. М.: 2003; 30.
16. Эффективность циклоферона при проведении экстренной профилактики ОРВИ в организованных коллективах. Методические рекомендации для врачей / Шульдяков А. А., Петленко С. В., Романцов М. Г., Сологуб Т. В.). СПб.: 2007; 16.
17. *Романцов М. Г., Ботвиньева В. В.* Практика педиатра. Циклоферон. СПб.: 2005; 14.
18. *Балаболкин И. И., Рылеева И. В., Булгакова В. А., Ляпунов А. В. и др.* Терапевтическая эффективность индукторов синтеза интерферона при бронхиальной астме у детей, страдающих частыми острыми респираторными вирусными инфекциями. Материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)». М.: 2005; 28.
19. *Гаращенко М. В.* Новые технологии в медикаментозной профилактике острых респираторных заболеваний у детей школьного возраста в условиях мегаполиса. Автореф. дисс. ... к. м. н. М.: 2007; 21.
20. *Кондратьева Е. И.* Экстренная неспецифическая профилактика ОРВИ и гриппа препаратом циклоферон у детей в эпидемический период. Вест СПб госуд мед акад им. И. И. Мечникова 2005; 1: 72–76.
21. *Романцов М. Г., Зарубаев В. В., Коваленко А. Л., Сологуб Т. В.* Грипп А/Н1N1-типичная эмерджентная инфекция. Вопросы терапии и экстренной профилактики. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2009; 2: 168–172.
22. *Королева Е. Г.* Терапия респираторной микоплазменной инфекции у детей с отягощенным преморбидным фоном. СПб.: 2007; 14.
23. *Назарочкина О. В., Харченко Г. А.* Вирусные менингиты у детей. Коррекция циклофероном нарушений в системе иммунитета. Информационно-методическое письмо для врачей. СПб.: 2008; 22.
24. Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста. Сборник научных статей. М.: 2006; 79.
25. Применение циклоферона в педиатрической практике. Сборник научных статей. СПб.: 2005; 96.
26. Серозные менингиты у детей. Сборник статей. СПб.: 2007; 30.
27. *Ботвиньева О. К., Орехова С. Б., Романцов М. Г.* Циклоферон в терапии детей, больных пиелонефритом, ассоциированным с герпесвирусами. Антибиотики и химиотер 2009; 5–6: 48–54.
28. *Вершинина Е. Н., Иванова В. В., Говорова Л. В.* Терапевтическая коррекция иммунных расстройств при респираторных заболеваниях у детей с герпесвирусным инфицированием. Информационно-методическое письмо для врачей. СПб.: 2007; 26.
29. *Краснова Е. И.* Особенности иммунного ответа при инфекционном мононуклеозе и подходы к иммуномодулирующей терапии. Вест СПб госуд мед акад им. И. И. Мечникова 2005; 1: 76–82.
30. *Краснов В. В.* Эффективность применения циклоферона у часто болеющих детей, имеющих маркеры активности герпетических инфекций. Вест СПб госуд мед акад им. И. И. Мечникова 2009; 1: 148–153.
31. *Ошвева Т. М.* Воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта у детей. Информационно-методическое письмо для врачей. СПб.: 2007; 24.
32. *Дерюшева А. В., Львова И. И.* Влияние инфекции, вызванной вирусом простого герпеса на соматическую патологию у детей школьного возраста. СПб.: 2008; 24.
33. *Агаева С. Г.* Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита В на фоне лямблиоза у детей в условиях Дагестана. Автореф. дисс. ... к. м. н. СПб.: 2009; 21.
34. *Горячева Л. Г.* Современные медицинские технологии в лечении хронических вирусных гепатитов. В кн.: Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. А. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике. СПб.: 2008; 100–112.
35. *Горячева Л. Г.* Терапия вирусных гепатитов у детей раннего возраста. Врач 2006; 8.
36. *Горячева Л. Г.* Терапия вирусных гепатитов у детей с использованием препаратов различного механизма действия. Вест СПб госуд мед акад им. И. И. Мечникова 2006; 4.
37. *Тихомирова О. В.* Ротавирусная инфекция. Особенности клинического течения и тактика терапии. Учебное пособие. СПб.: 2005; 80.
38. *Михайлова Е. В., Левин Д. Ю.* Применение препарата циклоферон в комплексной терапии кишечных инфекций ротавирусной этиологии у детей. Мат. III конгр. педиатров-инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». М.: 2004; 154–156.
39. *Бухарин О. В., Кириллов Д. А., Шеенков Н. В., Кириллов В. А.* Влияние циклоферона на биологические свойства бактериальных внутриклеточных патогенов. Журн микробиол эпидемиол иммунобиол 2005; 3: 8–10.
40. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей / Романцов М. Г., Ботвиньева В. В., Шульдякова О. Г. СПб.: 2006; 115.