

## Изучение влияния препарата «Циклоферон» на заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом и состояние местного иммунитета у детей разных возрастных групп

Кондратьева Е.И., Матвеева Л.А., Тютеева Е.Ю., Рыжакова Н.А., Терентьева А.А., Логвиненко Ю.И.

## Investigation of the drug «Cycloferon» influence on the morbidity of acute respiratory viral infections and flu and condition of local immunity in children of different age groups

*Kondratieva Ye.I., Matveeva L.A., Tyuteva Ye.Yu., Ryzhakova N.A., Terentieva A.A., Logvinenko Yu.I.*

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Кондратьева Е.И, Матвеева Л.А., Тютеева Е.Ю. и др.

Целью исследования явилось изучение профилактического применения препарата «Циклоферон». Оценивалось влияние циклоферона на заболеваемость ОРВИ и гриппом и выраженность их клинических проявлений, а также на состояние местного иммунитета. Обследовано 124 ребенка и подростка в возрасте от 4 до 18 лет. Выявлено, что на фоне применения циклоферона значительно снижается продолжительность респираторных инфекций и улучшается состояние местного иммунитета верхних дыхательных путей. Указанные изменения наблюдались как непосредственно после лечения, так и в катамнезе.

Ключевые слова: профилактика, ОРВИ, грипп, циклоферон, дети, местный иммунитет.

The aim of the research was the investigation of prophylactic using the drug «Cycloferon». Influence of Cycloferon on acute respiratory viral infection and flu and on their clinical manifestations as well as on local immunity condition was assessed. We examined 124 children aged from 4 to 18 years. It was revealed that duration of acute respiratory viral infections as well as flu decreased and local immunity of the upper respiratory ways increased considerably in children taking Cycloferon. The abovementioned changes were observed both just after the treatment and in the follow-up period.

Key words: prevention, acute respiratory viral infections, flu, Cycloferon, children, local immunity.

УДК 615.339:616.921.5:612.017

### Введение

Несмотря на многочисленные разработки в области профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в настоящее время заболеваемость ОРВИ среди детей сохраняется на высоком уровне, что ведет к снижению индекса их здоровья [7]. Особого внима-

ния требует категория часто и длительно болеющих детей в возрасте от 3 до 7 лет, на долю которых приходится до 75% всех случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) [7]. Частая заболеваемость ОРЗ в детском возрасте и их тяжелые клинические проявления требуют поиска новых подходов к лечению и профилактике. При

вирусном инфицировании организма наиболее быстрой ответной реакцией на заражение является повышение продукции интерферона (ИФН). При выработке ИФН повышается эффективность иммунного распознавания антигенов, усиливаются фагоцитарная и цитолитическая функции, которые направлены на элиминацию возбудителя и (или) антигенно-измененных клеток [2]. Проведенные исследования показали, что приблизительно у 45% детей с повторными ОРВИ имеется низкая выработка ИФН [7]. Следовательно, в качестве дополнительного средства терапии ОРВИ возникает необходимость использования препаратов, модулирующих иммунный ответ. К таковым относят экзогенные ИФН, многолетняя эффективность применения которых не вызывает сомнений. Но вместе с тем выявлено, что при длительно протекающих заболеваниях, когда в организм многократно и в больших концентрациях вводится экзогенный ИФН, образуются нейтрализующие антиинтерфероновые антитела [2]. В настоящее время известны побочные эффекты интерферонотерапии: гриппоподобный синдром, синдром депрессии, аутоиммунный синдром, угнетение костномозгового кроветворения, ухудшение слуха, ишемический колит и др. Эти синдромы встречаются в 1,5% случаев лечения, носят обратимый характер [6], но их нельзя оставлять без внимания. Вышеизложенное приводит к необходимости изучения нового класса препаратов – индукторов эндогенных ИФН, к которым и относится препарат «Циклоферон» (ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма „ПОЛИСАН“», г. Санкт-Петербург; регистрационный номер 001049/02-2002).

Циклоферон (ЦФ) является низкомолекулярным синтетическим индуктором эндогенных ИФН, относящимся к классу акридонов. Препарат имеет широкий спектр биологической активности: индуцирует высокие титры  $\alpha$ - и  $\beta$ -ИФН в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы, преодолевает гематоэнцефалический барьер, стимулирует антителообразование и факторы неспецифической защиты, оказывает стимулирующее действие на клетки костного мозга. ЦФ начинает индуцировать синтез раннего  $\alpha$ -

ИФН через 4–6 ч, пик выработки наблюдается через 8 ч, а снижение активности синтеза – через 24 ч с момента введения препарата [6]. ЦФ не обладает пирогенными и аллергенными свойствами; у него отсутствуют мутагенный, тератогенный, эмбриотоксический и канцерогенный эффекты. При лечении ЦФ не существует опасности возникновения аутоиммунных процессов. Препарат быстро проникает в кровь, имеет низкое связывание с белками, широкое распространение в органах, тканях и биологических жидкостях организма. В течение суток почками в неизменном виде элиминируется 99% введенного препарата и, следовательно, не создается условий для его кумуляции в организме. Кроме того, вырабатываемый при введении ЦФ эндогенный ИФН не обладает антигенностью, и поэтому не возникает негативных эффектов, присущих препаратам экзогенного ИФН. Синтез индуцированного ИФН в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам (репрессор-трансляции), обеспечивающим защиту организма от перенасыщения ИФН. Однократное введение в организм ЦФ обеспечивает относительно долгую циркуляцию эндогенного ИФН. Циклоферон хорошо сочетается с традиционными терапевтическими методами лечения, обеспечивая при комбинированном использовании синергидный эффект. Переносимость препарата оценивается как хорошая [6].

В фармацевтической промышленности препарат «Циклоферон» выпускается в виде таблеток по 150 мг активного вещества, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Применяется у детей в возрасте от 4 лет как противовирусное, иммунокорректирующее и противовоспалительное средство в расчете 6–10 мг на 1 кг массы тела. Таким образом, в настоящее время индукторы ИФН успешно дополняют препараты ИФН, имея перед ними очевидные преимущества [5]. Однако влияние препарата на состояние местного иммунитета не изучалось.

Целью исследования явилось определение эффективности ЦФ в качестве средства экстренной неспецифической профилактики ОРВИ и гриппа у детей и подростков, посещающих детские образовательные учреждения и школу, в

период неблагоприятной эпидемической ситуации. Также оценивалось влияние препарата на факторы местного иммунитета слизистой оболочки полости носа и слюны.

## Материал и методы

В исследование были включены 124 ребенка и подростка в возрасте от 4 до 18 лет. Основные группы составили: 30 детей в возрасте от 4 до 6 лет (I группа); 12 детей в возрасте от 7 до 10 лет (II группа); 20 детей и подростков в возрасте от 11 до 18 лет (III группа). Профилактика ОРВИ и гриппа препаратом «Циклоферон» осуществлялась по впервые предложенной схеме, разработанной НТФФ «ПОЛИСАН».

Схема профилактики: детям из I группы препарат назначался по 2 таблетки (300 мг) на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 31-й дни; дети из II и III групп в 1-й и 2-й дни получали по 4 таблетки (600 мг), а далее по 2 таблетки (300 мг) в те же дни, что и дети I группы. Контрольные группы составили: 30 детей в возрасте от 4 до 6 лет (IV группа); 12 детей в возрасте от 7 до 10 лет (V группа); 20 детей и подростков в возрасте от 11 до 18 лет (VI группа). Дети контрольных групп получали поливитаминный комплекс «Ревит»

по схеме приема препарата «Циклоферон». Группы были сформированы методом случайной выборки, по полу, возрасту и состоянию здоровья достоверно не отличались.

В качестве критериев включения в исследование принимались: возраст от 4 до 18 лет, отсутствие противопоказаний для принятия препарата «Циклоферон», наличие добровольного информированного согласия родителей. В качестве критериев исключения – возраст до 4 и старше 18 лет, наличие вакцинации против гриппа, наличие противопоказаний для применения препарата «Циклоферон» (циррозы печени, тяжелая патология почек), отсутствие добровольного информированного согласия родителей.

Исследование проводилось в рамках протокола пострегистрационного многоцентрового изучения эпидемиологической эффективности препарата «Циклоферон» в качестве средства экстренной неспецифической профилактики ОРВИ и

гриппа в период неблагополучной эпидситуации 2003–2004 гг. Дизайн исследования: простое сравнительное, проспективное.

Для определения эффективности ЦФ использовались следующие методы исследования:

1. Индекс эпидемической эффективности (ИЭЭ), коэффициент эпидемической эффективности (КЭЭ) по методу Т.А. Семенов (2001) [5] и оценка профилактики ОРВИ и гриппа по клиническим проявлениям.

2. Состояние местных факторов защиты в основных и контрольных группах по методике Л.А. Матвеевой (1993) [4].

3. Активность лизоцима в слюне по методу В.Г. Дорофейчук (1968) [1].

4. Содержание секреторного иммуноглобулина класса А (IgA) в слюне по методу G. Mancini (1970) [8].

Расчет ИЭЭ и КЭЭ производился по заболеваемости ОРВИ и гриппом за 2 мес наблюдения. ИЭЭ рассчитывался по отношению  $P_1/P_2$ , КЭЭ рассчитывался по формуле  $[1 - (P_2/P_1)] \cdot 100\%$ , где  $P_1$  – показатель заболеваемости в контрольной группе;  $P_2$  – показатель заболеваемости в основной группе. Профилактическое действие препарата оценивали также по клиническим проявлениям ОРВИ и гриппа в основных и контрольных группах на протяжении всего приема ЦФ (ревита), в течение 1 мес после окончания приема и в катamnезе через 6 мес. Состояние местных факторов защиты верхних дыхательных путей оценивалось путем цитологического исследования мазков-отпечатков со слизистой полости носа с вычислением относительного количества каждого вида клеток (нейтрофилов, плоского и цилиндрического эпителия, лимфоцитов), среднего показателя деструкции (СПД) и индекса цитолиза клеток (ИЦК) для каждого вида клеток до начала терапии ЦФ, по ее окончании и в катamnезе через 1 мес. Оценка состояния местного иммунитета верхних дыхательных путей проводилась в те же сроки. Динамика показателей состояния здоровья обследуемых фиксировалась в регистрационных картах. Значимость различий между группами оценивалась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Определение ИЭЭ и КЭЭ показало большую защищенность от ОРВИ и гриппа детей основных групп в сравнении с контрольными. ИЭЭ в младшей, средней и старшей возрастной группах, получавших ЦФ, составил 1,33; 2,00 и 1,66 соответственно. КЭЭ в этих группах составил 25, 50 и 40%. Средний ИЭЭ при использовании препарата «Циклоферон» у всего обследуемого контингента равнялся 1,64; средний КЭЭ составил 38%.

Наблюдение за детьми 4–6 лет (I группа) в течение 2 мес показало, что случаи ОРВИ имели место у 3 (10%) детей, причем грипп не был зарегистрирован ни в одном из случаев. Средняя продолжительность заболевания составила  $(5,6 \pm 0,4)$  дня. Симптомы общей интоксикации были выражены незначительно, подъем температуры отмечался однократно до  $38,0^\circ\text{C}$  у 1 ребенка, у 2 детей температурной реакции не отмечалось. Дети предъявляли жалобы на незначительное недомогание в течение 1–2 дней, затрудненное носовое дыхание в течение 2–3 дней; сон и аппетит не страдали. Объективно со стороны верхних дыхательных путей отмечались легкие катаральные явления в виде гиперемии зева и зернистости задней стенки глотки, серозно-слизистого отделяемого из носа, сохранявшегося в течение 3–4 дней. Все заболевания протекали гладко.

В IV (контрольной) группе ОРВИ перенесли 4 ребенка (13,4%). Средняя продолжительность заболевания составила  $(5,5 \pm 0,5)$  дня. Отмечалась большая, чем в основной группе, выраженность симптомов общей интоксикации: подъем температуры до  $37,5$ – $38,0^\circ\text{C}$  у 2 детей в течение 2 дней; жалобы на недомогание, головную боль сохранялись в течение 2–4 дней, имелось снижение аппетита у 3, нарушение сна – у 2 детей. Все заболевшие дети жаловались на затрудненное носовое дыхание в течение 3–5 дней. Со стороны верхних дыхательных путей имели место умеренно выраженные катаральные явления в виде гиперемии зева, зернистости задней стенки глотки, серозно-слизистого отделяемого из носа, сохранявшегося в течение 3–6 дней, у 2 детей – в

виде влажного кашля. Кроме того, у одного ребенка имелся катаральный конъюнктивит.

В основной группе 7–10 лет (II группа) только

1 ребенок предъявлял жалобы на легкое недомогание и головную боль в течение одного дня. Со стороны верхних дыхательных путей катаральных явлений не отмечалось. В V (контрольной) группе ОРВИ перенесли 2 ребенка (16,6%). Средняя продолжительность заболевания составила  $(2,5 \pm 0,5)$  дня. Отмечались умеренно выраженные симптомы общей интоксикации (недомогание и головная боль в течение 2–3 дней) и умеренные катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, проявлявшиеся в виде затрудненного носового дыхания и серозно-слизистых выделений из носа. Также в течение 3–4 дней у детей наблюдались гиперемия зева и зернистость задней стенки глотки.

В III группе было отмечено 6 (30%) случаев ОРВИ, грипп не зарегистрирован. Средняя продолжительность заболевания составила  $(4,8 \pm 1,2)$  дня. Симптомы общей интоксикации были выражены незначительно: отсутствовал подъем температуры, недомогание и головная боль сохранялись не более 3 дней. Со стороны верхних дыхательных путей отмечались затрудненное носовое дыхание и серозно-слизистые выделения из носа на протяжении 1–2 дней. У 1 ребенка в течение 6 дней сохранялся влажный кашель. Кроме того, у 3 детей ОРВИ протекала с проявлениями герпетической инфекции (по данному поводу был назначен препарат «Ацикловир»). Следует отметить, что на фоне применения ЦФ длительность герпетических высыпаний не превышала 2 дней.

Среди детей и подростков VI группы было зарегистрировано 7 случаев ОРВИ, что составило 35%, 3 пациентам (15%) был поставлен диагноз «грипп». Продолжительность заболевания в среднем составила 7 дней. Наблюдались ярко выраженные симптомы общей интоксикации: повышение температуры до  $38,0^\circ\text{C}$ , головная боль, недомогание, снижение аппетита, у 3 детей – боли в суставах и мышцах. Все симптомы сохранялись на протяжении 3–4 дней. Со стороны верхних дыхательных путей отмечались выра-

женные катаральные явления в виде серозно-слизистых выделений из носа (до 7 дней), гиперемии зева и зернистости задней стенки глотки (до 7 дней), сухого кашля, переходящего во влажный (до 7 дней). У 4 детей было отмечено увеличение подчелюстных лимфоузлов на протяжении всего заболевания.

Таким образом, между основными и контрольными группами всех возрастных категорий имеются существенные различия по степени выраженности общих интоксикационных симптомов и катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Отмечалось статистически значимое сокращение продолжительности заболеваний у детей II и III групп ( $p < 0,001$ ). По частоте заболеваний статистически значимых различий не выявлено.

В I и II группах побочных эффектов от препарата не выявлено. В старшей возрастной группе из побочных эффектов зарегистрированы послабление стула до 2–3 раз в день у 7 (35%) и периодические жалобы на тошноту у 2 (10%) детей. Таким образом, для I и II групп перенося-

мость препарата оценена как хорошая, а для III группы – как удовлетворительная.

При проведении цитологического исследования мазков-отпечатков со слизистой полости носа у детей дошкольного возраста в I группе после терапии ЦФ отмечалось статистически значимое снижение ( $p < 0,01$ ) СПД всех видов клеток (нейтрофилов, плоского и цилиндрического эпителия, лимфоцитов) по сравнению с исходными значениями (табл. 1). В катмнезе через 1 мес после окончания приема препарата СПД всех видов клеток несколько повысился, но все же оставался статистически значимо ниже исходного ( $p < 0,05$ ). У детей IV группы той же возрастной категории СПД всех видов клеток при первом исследовании не отличался от такового у детей I группы. Однако наблюдение в динамике показало, что как непосредственно после терапии ревитом, так и спустя месяц после ее окончания не отмечалось снижения показателя клеточной деструкции [4].

Таблица 1

Показатели назоцитогаммы у детей в возрасте 4–6 лет ( $M \pm m$ )

Группа	Исследование	Нейтрофилы			Плоский эпителий			Цилиндрический эпителий			Лимфоциты		
		%	СПД	ИЦК	%	СПД	ИЦК	%	СПД	ИЦК	%	СПД	ИЦК
III (циркуляторная)	1	19,20 ± ± 1,02	1,59 ± ± 0,095	0,0006 ± ± 0,0001	36,40 ± ± 1,73	1,97 ± ± 0,18	0,019 ± ± 0,006	31,10 ± ± 1,08	2,25 ± ± 0,14	0,025 ± ± 0,01	13,30 ± ± 0,64	1,30 ± ± 1,08	0
	2	14,88 ± ± 1,20	0,99 ± ± 0,11 $p_1 < 0,01$	0,0003 ± ± 0,0001	34,06 ± ± 1,50	1,58 ± ± 0,11 $p_1 < 0,01$	0,004 ± ± 0,002	35,33 ± ± 1,94	1,46 ± ± 0,03 $p_1 < 0,01$	0,002 ± ± 0,0001	15,73 ± ± 1,20	0,85 ± ± 0,90 $p_1 < 0,01$	0
	3	19,54 ± ± 1,10	1,04 ± ± 0,098 $p_2 < 0,05$	0	31,58 ± ± 1,62	1,59 ± ± 0,14 $p_2 < 0,05$	0,014 ± ± 0,006	36,59 ± ± 1,54	1,51 ± ± 0,09 $p_2 < 0,05$	0,01 ± ± 0,001	12,29 ± ± 0,87	0,88 ± ± 0,92 $p_2 < 0,05$	0
IV (результат)	1	18,90 ± ± 1,03	1,52 ± ± 0,40	0,005 ± ± 0,004	34,95 ± ± 1,30	2,15 ± ± 0,17	0,045 ± ± 0,008	30,25 ± ± 1,20	2,55 ± ± 0,15	0,047 ± ± 0,017	15,90 ± ± 1,10	1,14 ± ± 0,15	0,001 ± ± 0,0001
	2	20,00 ± ± 1,51	1,59 ± ± 0,20	0,007 ± ± 0,0001	32,35 ± ± 1,5	2,19 ± ± 0,12	0,040 ± ± 0,006	34,65 ± ± 1,29	2,34 ± ± 0,17	0,065 ± ± 0,015	13,0 ± ± 1,29	1,09 ± ± 0,086	0
	3	18,20 ± ± 1,29	1,53 ± ± 0,24	0	32,00 ± ± 1,70	1,99 ± ± 0,15	0,034 ± ± 0,006	38,40 ± ± 1,14	2,35 ± ± 0,19	0,036 ± ± 0,001	11,40 ± ± 1,22	0,96 ± ± 0,09	0

Примечание. Здесь и в табл. 2–4:  $M$  – среднее значение показателя,  $m$  – ошибка среднего значения; исследование 1 – проводилось до начала профилактического применения препаратов; исследование 2 – проводилось непосредственно после курса профилактического применения препаратов; исследование 3 – проводилось в катмнезе через 1 мес после окончания профилактического применения препаратов. СПД – средний показатель деструкции; ИЦК – индекс цитолиза клеток;  $p_1$  – достоверность различий между вторым и первым исследованиями;  $p_2$  – достоверность различий между третьим и первым исследованиями.

Количественный состав клеток в обеих группах существенно не отличался и не изменялся на протяжении всего наблюдения (табл. 1).

У детей младшего школьного возраста (II и V группы) характеристика назоцитогамм была иная. При исследовании назоцитогамм после

Кондратьева Е.И, Матвеева Л.А., Тютеева Е.Ю. и др. Изучение влияния препарата «Циклоферон» на заболеваемость ОРВИ...

терапии ЦФ во II группе было выявлено статистически значимое снижение СПД нейтрофилов и клеток плоского и цилиндрического эпителия ( $p < 0,01$ ) (табл. 2). При исследовании в катмнезе СПД статистически значимо

отличался от исходного только у клеток плоского и цилиндрического эпителия ( $p < 0,05$ ), а

СПД как нейтрофилов, так и лимфоцитов были близки к первоначальным показателям. Следует отметить, что в данной возрастной группе СПД лимфоцитов значительно ниже СПД плоского и цилиндрического эпителия, что соответствует нормальным возрастным особенностям назоцитогрaмм [4]. В V группе количественный состав клеток не отличался от II группы.

Таблица 2

Показатели назоцитогрaммы у детей в возрасте 7–10 лет ( $M \pm m$ )

Группа	Исследование	Нейтрофилы			Плоский эпителий			Цилиндрический эпителий			Лимфоциты		
		%	СПД	ИЦК	%	СПД	ИЦК	%	СПД	ИЦК	%	СПД	ИЦК
(Циклоферон)	1	25,60 ± ± 1,08	1,95 ± ± 0,09	0,049 ± ± 0,012	46,90 ± ± 1,70	2,41 ± ± 0,18	0,027 ± ± 0,006	25,30 ± ± 1,08	2,08 ± ± 0,14	0,06 ± ± 0,004	2,20 ± ± 0,64	0,37 ± ± 0,08	0
	2	28,80 ± ± 1,29	1,02 ± ± 0,11	0,034 ± ± 0,01	41,80 ± ± 1,51	1,67 ± ± 0,11	0,016 ± ± 0,003	24,50 ± ± 1,90	1,05 ± ± 0,03	0,036 ± ± 0,001	4,90 ± ± 1,09	0,57 ± ± 0,009	0
	3	26,40 ± ± 1,19	1,74 ± ± 0,08	0,037 ± ± 0,009	42,70 ± ± 1,45	1,78 ± ± 0,16	0,019 ± ± 0,004	27,10 ± ± 0,90	1,34 ± ± 0,11	0,046 ± ± 0,002	3,80 ± ± 0,89	0,49 ± ± 0,006	0
V (ревит)	1	16,20 ± ± 0,65	2,04 ± ± 0,28	0,038 ± ± 0,002	40,00 ± ± 1,01	2,51 ± ± 0,17	0,074 ± ± 0,015	33,50 ± ± 1,05	2,74 ± ± 0,15	0,056 ± ± 0,012	10,30 ± ± 1,10	1,45 ± ± 0,26	0,021 ± ± 0,0
	2	17,80 ± ± 1,05	1,87 ± ± 0,22	0,02 ± ± 0,0	45,60 ± ± 1,60	2,51 ± ± 0,13	0,063 ± ± 0,002	31,10 ± ± 0,99	2,34 ± ± 0,17	0,058 ± ± 0,015	5,50 ± ± 1,09	1,49 ± ± 0,24	0
	3	18,10 ± ± 0,90	2,20 ± ± 0,23	0,040 ± ± 0,001	43,70 ± ± 1,20	2,44 ± ± 0,12	0,055 ± ± 0,001	32,90 ± ± 1,40	2,39 ± ± 0,18	0,06 ± ± 0,013	5,30 ± ± 1,02	1,38 ± ± 0,16	0

СПД всех видов клеток при исследовании по окончании терапии ревитом и в катмнезе через 1 мес статистически значимо не изменялся (табл. 2).

Анализ назоцитогрaмм детей и подростков старшего школьного возраста (III группа) показал статистически значимое снижение СПД нейтрофилов, клеток плоского и цилиндрического эпителия ( $p < 0,02$ ) при втором исследовании (табл. 3). В катмнезе через 1 мес СПД указанных видов клеток приблизился к исходному уровню. В VI группе той же возрастной категории СПД всех видов клеток не отличался от первоначального как при втором, так и при третьем исследовании (табл. 3), что в целом соответствовало отсутствию динамики данного показателя во всех группах контроля. Количественный состав клеток в обеих группах достоверно не отличался.

Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне применения ЦФ и в катмнезе через

1 мес у детей основных групп имеется статистически значимое снижение степени деструкции нейтрофилов, клеток плоского и цилиндрического эпителия и лимфоцитов. Можно предположить, что подобный эффект обусловлен воздействием эндогенно вырабатываемого ИФН на обменные процессы в клетках слизистой оболочки полости носа, что приводит к восстановлению коллоидных свойств цитоплазмы эпителиальных клеток и укреплению клеточной мембраны. Кроме того, вследствие лизиса микрофлоры отпадает необходимость в местной фагоцитарной функции нейтрофилов, за счет чего сохраняется их структура [4]. В связи с тем что ИЦК во всех группах и для всех видов клеток равнялся или был близок к нулевому значению, определить его динамические изменения не представилось возможным.

При определении активности лизоцима в слюне после проведенной профилактики ЦФ было зарегистрировано статистически значимое повышение его активности в I, II и III группах

( $p < 0,01$ ;  $p < 0,02$  и  $p < 0,05$  соответственно). При исследовании в катамнезе через 1 мес уровень активности лизоцима в слюне в I и II группах несколько снизился, но все же оставался статистически значимо выше исходного ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). В III группе активность лизоцима в катамнезе через 1 мес статистически значимо не отличалась от исходной. В отличие от основных групп в группах контроля (IV, V, VI) во всех воз-

растных категориях не наблюдалось каких-либо статистически значимых различий активности лизоцима в слюне за весь период наблюдения (табл. 4). Результаты показали, что дети и подростки старшего школьного возраста (III и VI группы) имеют изначально низкую активность лизоцима в слюне, что соответствует их физиологическим особенностям [3].

Таблица 3

Показатели назоцитогаммы у детей в возрасте 11–18 лет ( $M \pm m$ )

Группа	Исследование	Нейтрофилы			Плоский эпителий			Цилиндрический эпителий			Лимфоциты		
		%	СПД	ИЦК	%	СПД	ИЦК	%	СПД	ИЦК	%	СПД	ИЦК
V (циркулирующие) (n=20)	1	11,95 ± ± 1,90	1,75 ± ± 0,13	0,01 ± ± 0,003	45,60 ± ± 2,60	1,78 ± ± 0,09	0,04 ± ± 0,001	32,40 ± ± 2,10	1,58 ± ± 0,07	0,020 ± ± 0,002	8,35 ± ± 1,24	0,72 ± ± 0,04	–
	2	14,00 ± ± 1,20	0,95 ± ± 0,07 $p_1 < 0,02$	0,002 ± ± 0,0001	41,30 ± ± 2,40	1,20 ± ± 0,08 $p_1 < 0,02$	0,012 ± ± 0,001	35,30 ± ± 1,90	1,06 ± ± 0,06 $p_1 < 0,02$	0,011 ± ± 0,0001	9,50 ± ± 1,40	0,72 ± ± 0,03	–
	3	13,75 ± ± 1,70	1,30 ± ± 0,09	0	40,40 ± ± 2,90	1,40 ± ± 0,09 $p_2 < 0,05$	0,017 ± ± 0,001	36,95 ± ± 1,40	1,38 ± ± 0,06 $p_2 < 0,05$	0,013 ± ± 0,001	8,90 ± ± 1,40	0,80 ± ± 0,02	–
VI (резервные)	1	11,30 ± ± 1,60	0,53 ± ± 0,09	0,005 ± ± 0,0001	46,40 ± ± 2,80	0,78 ± ± 0,08	0,054 ± ± 0,002	32,30 ± ± 1,90	0,89 ± ± 0,06	0,028 ± ± 0,003	10,0 ± ± 0,09	0,65 ± ± 0,05	–
	2	12,50 ± ± 1,30	0,49 ± ± 0,07	0,004 ± ± 0,0001	41,20 ± ± 1,40	0,89 ± ± 0,04	0,062 ± ± 0,002	37,40 ± ± 1,10	0,97 ± ± 0,03	0,023 ± ± 0,002	8,90 ± ± 1,20	0,54 ± ± 0,07	–
	3	11,80 ± ± 1,40	0,48 ± ± 0,06	0,005 ± ± 0,0001	45,40 ± ± 2,10	0,82 ± ± 0,05	0,058 ± ± 0,001	36,50 ± ± 1,40	0,92 ± ± 0,04	0,018 ± ± 0,0001	6,30 ± ± 1,70	0,52 ± ± 0,05	–

Таблица 4

Активность лизоцима слюны детей основных и контрольных групп, %

Группа	Исследование		
	1	2	3
I группа, основная (n = 30)	46,4 ± 3,8	70,9 ± 3,7 $p_1 < 0,01$	63,3 ± 3,9 $p_2 < 0,05$
IV группа, контрольная (n = 30)	45,9 ± 3,6	50,2 ± 3,8	49,7 ± 3,5
II группа, основная (n = 12)	47,3 ± 2,9	66,7 ± 1,7 $p_1 < 0,02$	53,2 ± 2,1 $p_2 < 0,05$
V группа, контрольная (n = 12)	46,9 ± 3,1	51,1 ± 1,9	47,1 ± 2,8
III группа, основная (n = 20)	34,6 ± 1,6	40,4 ± 1,4 $p_1 < 0,05$	38,2 ± 1,9
VI группа, контрольная (n = 20)	35,3 ± 1,4	37,4 ± 1,2	36,9 ± 1,7

В связи с тем что наибольший процент заболеваемости ОРВИ и гриппом приходится на детей в возрасте от 3 до 6 лет [7], было проведено дополнительное исследование факторов местного иммунитета, включавшее определение  $slgA$  в слюне, у данной возрастной категории обследуемых детей (I группа). Результаты показали, что применение ЦФ способствует статистически значимому повышению содержания во входных воротах инфекции основного фактора местного иммунитета –  $slgA$ . Содержание  $slgA$  в слюне до и после терапии ЦФ составило ( $119,8 \pm 25,2$ ) и ( $530,83 \pm 27,5$ ) мг/л соответственно ( $p < 0,001$ ). Высокий для данного возраста уровень  $slgA$  в слюне [3] сохранялся и в катамнезе через 1 мес: ( $410,62 \pm 24,3$ ) мг/л ( $p < 0,02$ ), что свидетельствует о

Кондратьева Е.И., Матвеева Л.А., Тютеева Е.Ю. и др. Изучение влияния препарата «Циклоферон» на заболеваемость ОРВИ...

продолжительном влиянии ЦФ на факторы местного иммунитета. Подобная положительная динамика содержания sIgA в слюне подтверждает целесообразность применения ЦФ именно у детей дошкольного возраста.

Обследование детей основных и контрольных групп, проведенное в катамнезе через 6 мес, показало, что профилактический эффект ЦФ сохраняется на протяжении данного отрезка времени. Так, в I группе зарегистрировано 22 случая ОРВИ, что составило 73,3%. Дети IV группы перенесли 34 эпизода ОРВИ, что составило 113,3%, причем в 4 случаях больные были госпитализированы. Дети младшего школьного возраста, получавшие ЦФ (II группа), на протяжении полугода после его приема не болели ОРВИ. Дети контрольной группы той же возрастной категории перенесли 2 эпизода ОРВИ, что составило 16,7%, по поводу одного случая ребенок был госпитализирован. Подобные результаты наблюдались и в старших возрастных группах: 5 (25,0%) случаев ОРВИ в III группе и 14 (70,0%) случаев ОРВИ в VI группе. Кроме того, усиление местных факторов защиты в основных группах способствовало снижению заболеваемости катаральной ангиной и отитом. Так, ангину перенес только один ребенок дошкольного возраста из I группы. В этой же группе зарегистрирован единичный случай отита. В контрольных группах зарегистрированы 3 (10,0%) случая ангины в IV группе и 2 (20,0%) случая в VI группе. Также 2 (6,7%) ребенка перенесли отит в IV группе и 2 (10,0%) ребенка – в VI группе.

## Выводы

1. Применение препарата «Циклоферон» является эффективным и безопасным методом профилактики ОРВИ и гриппа у детей и подростков. Индекс эпидемической эффективности при использовании препарата «Циклоферон» составил 1,64, а коэффициент эпидемической эффективности – 38%.

2. При использовании препарата «Циклоферон» по предложенной схеме в случаях возникно-

вения заболеваний у детей и подростков отмечается значительное снижение симптомов интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей.

3. У детей дошкольного и младшего школьного возраста отмечена хорошая переносимость препарата, а у детей и подростков старшего школьного возраста удовлетворительная.

4. Циклоферон обладает выраженным цитопротективным действием на слизистую оболочку полости носа, снижая степень деструкции нейтрофилов, плоского и цилиндрического эпителия у детей всех возрастных групп, а у детей дошкольного возраста аналогичный эффект наблюдается и в отношении лимфоцитов слизистой полости носа.

5. Циклоферон оказывает положительное влияние на состояние местного иммунитета верхних дыхательных путей за счет усиления активности лизоцима слюны у детей и подростков и повышения содержания sIgA в слюне у детей дошкольного возраста.

6. Защитное профилактическое действие препарата «Циклоферон» у детей и подростков сохраняется на протяжении 6 мес после его приема по предложенной схеме.

## Литература

1. Дорофейчук В.Г. // Лабораторное дело. 1968. № 1. С. 28–30.
2. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. 240 с.
3. Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Н.У. Тица. М.: Медицина, 1986. 480 с.
4. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1993. 276 с.
5. Семенов Т.А. Эпидемиологические аспекты неспецифической профилактики инфекционных заболеваний // Вестн. РАМН. 2001. № 11. С. 25–29.
6. Тимченко В.Н., Романцов М.Г. Применение циклоферона в практике врача-педиатра: Методические рекомендации для врачей-педиатров и студентов медицинских вузов. СПб.: Интермедика, 2000. 100 с.
7. Учайкин В.Ф., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. Анаферон детский – отечественный иммунокорректор с противовирусной активностью: Пособие для врачей-педиатров, инфекционистов. М.: Медицина, 2003. 32 с.
8. Mancini G., Nacib D.K., Heremans J.S. // Immuno-

chemistry. 1970. V. 7. P. 261–264.

Поступила в редакцию 18.05.2005 г.

## Дорогие друзья и коллеги!

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» (СибГМУ) Росздрава продолжает издание научно-практического медицинского журнала «Бюллетень сибирской медицины».

Научно-практический медицинский журнал «Бюллетень сибирской медицины/Bulletin of Siberian Medicine» – регулярное рецензируемое печатное издание, публикующее научные и научно-практические материалы по медицине и смежным специальностям, проблемам здравоохранения и медицинского образования.

Журнал основан в 2001 году. Центральное издание. Зарегистрирован комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации СМИ № ПИ 77-7366 от 26 марта 2001 г. Журнал включен в перечень периодических научных и научно-технических изданий (Бюллетень ВАК РФ), выпускаемых в РФ, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Периодичность выхода журнала – 4 раза в год. Тираж – 1000 экземпляров.

## Мы предлагаем вам подписаться на № 1-4 журнала в 2006 г.

В 2006 году стоимость подписки на полугодие составляет 500 рублей при оформлении (с пометкой «подписка на журнал „Бюллетень сибирской медицины“») путем перевода указанной суммы на расчетный счет СибГМУ: г. Томск, Московский тракт, 2.

ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава

ИНН 7018013613 КПП 701701001

УФК по Томской области (ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава л/с 061136220)

р/с 40503810900001000258 в ГРКЦ ГУ Банка России по Томской области БИК 046902001.

Подписку можно оформить в любом почтовом отделении России через каталог агентства Роспечати «Газеты и журналы». Индекс издания - **46319**. Стоимость подписки на полугодие по каталогу – 600 рублей.

Заявку и копию платежного документа о перечислении денег нужно выслать по адресу:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета, редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины». Тел.: (8-3822) 51-57-08, E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)