

© АЛИМБАРОВА Л.М., 2015
УДК 615.373.03:616.921.5-08

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Алимбарова Л.М.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России 123098 Москва

Для корреспонденции: Алимбарова Людмила Михайловна – канд. мед. наук, доц., вед. науч. сотр.; e-mail: virology@mail.ru

Представлены результаты применения низкомолекулярного индуктора интерфероногенеза – препарата циклоферона – для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа у взрослых и детей. Применение циклоферона ослабляет симптомы ОРВИ и гриппа, уменьшает длительность болезни, корригирует дисбаланс в активности иммунной системы, препятствует активации бактериальной инфекции, предотвращает развитие осложнений, снижает частоту возникновения ОРВИ и гриппа. Эффективность применения циклоферона не зависит от этиологии заболевания.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции; грипп; лечение; профилактика; индукторы интерферона; циклоферон.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (3): 57—63.

THE USE OF CYCLOFERON FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF INFLUENZA AND ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

Alimbarova L.M.

D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Moscow, Russia

Correspondence to: Ludmila M. Alimbarova – MD, PhD; e-mail: virology@mail.ru

Results of the use of cycloferon, a low molecular weight inducer of interferon production, for the treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infections (ARVI) in adults and children are presented. It was shown to reduce symptoms of these diseases and their duration, correct disbalanced activity of the immune system, prevent complications, decrease the frequency of influenza and ARVI. The effectiveness of cycloferon did not depend on etiology of the disease.

Key words: acute respiratory viral infections; influenza; treatment; prevention interferon inducers; cycloferon.

Citation: Klin. med. 2015; 93(3): 57—63. (in Russian)

Острые респираторные инфекции являются одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем [1]. Острые респираторные инфекции — это группа полиэтиологических инфекционных заболеваний, вызываемых более чем 200 возбудителями, обладающими выраженным тропизмом к эпителию слизистой оболочки дыхательных путей, среди которых ведущая роль принадлежит вирусам [1—3]. В последние годы в структуре острых респираторных инфекций вирусной этиологии преобладают заболевания, обусловленные риновирусами (30—50%), вирусами парагриппа (16—18%), коронавирусами (15%), аденовирусами (10—16%), вирусами гриппа (5—15%), вирусами простого герпеса (2,1—16%), бокавирусом — hBoV (1,5—8,2%). Заболевание, обусловленные респираторно-синцитиальным вирусом — РСВ (6,4%), метапневмовирусом, энтеровирусами (менее 5%), встречаются значительно реже [3—7]. Микст-инфекция, обусловленная двумя и более респираторными вирусами, выявляется у 33—52,2% пациентов [3, 5, 7, 8]. Ежегодно заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) превышает суммарную заболеваемость всеми осталь-

ными инфекциями [1—4]. В России в период эпидемии регистрируется около 27,3—41,2 млн случаев ОРВИ [1, 3—5]. Высокая частота ОРВИ объясняется многообразием этиологических факторов, легкостью передачи (воздушно-капельный путь), высокой контагиозностью и изменчивостью возбудителей, нестойкостью иммунитета после перенесенного заболевания.

В клинической картине отдельных ОРВИ преобладает, как правило, 2 синдрома: поражение различных отделов респираторного тракта и интоксикация [1—3, 5, 7]. Поражение слизистой оболочки респираторного тракта может протекать в виде ринита, синусита, фарингита, ларингита, бронхита, ларинготрахеобронхита и сопровождаться лихорадкой с ознобом, головной болью, рефлекторной тахикардией. Интоксикация может выражаться слабостью, недомоганием, потерей аппетита, тошнотой, рвотой. При гриппе возможно возникновение геморрагической сыпи и кровотечения, при аденовирусной и ряде других инфекций нередко развитие конъюнктивита, поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Выраженность клинических проявлений ОРВИ зависит от биологических особенно-

стей возбудителя, а также от возрастных особенностей пациента, его преморбидного фона и варьирует от легкой до крайне тяжелой степени, требующей госпитализации. Наряду с клинически выраженными проявлениями ОРВИ в последнее время часто регистрируется бессимптомное течение заболевания [2, 3, 5, 9]. Атипичное течение ОРВИ может приводить к развитию затяжных форм, возникновению тяжелых бактериальных осложнений, обострению имеющихся очагов хронической инфекции и характерно для лиц, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями на фоне дисфункции иммунной системы.

На фоне ОРВИ у больных возможна реактивация оппортунистических вирусных инфекций, вызванных представителями семейства *Herpesviridae*, и активация условно-патогенной бактериальной флоры, способствующей развитию осложнений [1—3, 5]. Самыми распространенными осложнениями ОРВИ являются синусит, воспаление среднего уха, пневмония, бронхит, мастоидит бактериальной природы и др., самыми тяжелыми — инфекционно-токсический шок (ИТШ), респираторный дистресс-синдром взрослых [1—3, 10, 11]. ИТШ чаще развивается при гриппе, осложнившимся бактериальной инфекцией (например, стафилококковой), и проявляется острой сердечно-сосудистой недостаточностью, отеком легких, отеком головного мозга, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Респираторный дистресс-синдром взрослых развивается при гипертоксической форме гриппа в первые 2 сут заболевания [10]. Основные проявления этого осложнения (резко выраженная одышка, кровянистая мокрота, обильные влажные хрипы в легких, на рентгенограмме — очаговые и крупнофокусные затемнения округлой или неправильной формы инфильтративного характера, преимущественно в нижних и прикорневых отделах на фоне усиления легочного рисунка) обусловлены повышенной проницаемостью сосудов, полнокровием сосудов и периваскулярным отеком [10]. У детей осложнением ОРВИ могут быть фебрильные судороги, нейротоксический синдром, ложный круп, синдром Рея [3, 11, 12]. Ложный круп часто возникает на фоне инфекции, вызванной вирусом парагриппа, реже — на фоне инфекций, вызванных РСВ, вирусом гриппа, метапневмовирусом, рино- и аденовирусами, вследствие острого вирусного ларинготрахеобронхита с выраженным отеком слизистой оболочки, который приводит к обструкции дыхательных путей. Серьезным осложнением ОРВИ является синдром Рея, при котором развиваются тяжелые и быстро прогрессирующие нарушения функций центральной нервной системы и печени [11, 12]. Наиболее тяжелые и осложненные формы ОРВИ отмечаются у детей до 4 лет, людей пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, нарушением обмена веществ и др. [1—3, 11].

Кроме того, ОРВИ и грипп способствуют обострению хронических легочных заболеваний (бронхиаль-

ная астма, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких), а также ухудшают течение атеросклероза и ишемической болезни сердца [1—3, 5]. Частое развитие при гриппе и в ближайшем постинфекционном периоде инфаркта миокарда, инсульта и других тяжелых осложнений обусловлено поражением эндотелия сосудов.

Диагностика ОРВИ основана на совокупности клинико-эпидемиологических данных, однако из-за сходства клинических проявлений диагностировать ОРВИ только клинически, особенно в межэпидемическом периоде гриппа или при микст-инфекции, достаточно трудно. В связи с этим необходимо проведение своевременной лабораторной диагностики с выяснением этиологии заболевания. Для идентификации возбудителей ОРВИ широко применяются метод прямой иммунофлюоресценции, метод полимеразной цепной реакции, экспресс-методы [1—3]. Результаты идентификации в свою очередь обуславливают выбор тактики лечения с использованием этиотропных, патогенетических или симптоматических средств.

Лечение ОРВИ проводят дифференцированно в зависимости от нозологической формы, тяжести течения болезни, осложнений, наличия сопутствующих заболеваний и возраста больных [1—3, 5]. У 70—80% больных медикаментозные назначения и госпитализация не обязательны. Показаниями для назначения препаратов или госпитализации является тяжелое и осложненное течение болезни, наличие сопутствующих заболеваний. Одним из важных направлений лечения и профилактики ОРВИ является применение этиотропных препаратов [1—3, 13—16]. Что же касается антибактериальных препаратов, то их назначают только при возникновении осложнений и при тяжелых формах ОРВИ на фоне имеющихся хронических очагов инфекции.

В настоящее время препараты для лечения ОРВИ и гриппа подразделяют на 3 группы: этиотропные — блокаторы ионных каналов, образованные вирусным белком М2 (амантадин, ремантадин, альгирем), ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир, перамивир), ингибитор NP-белка (ингавирин), ингибитор гемагглютинина (арбидол); препараты интерферона; индукторы интерферонов [1—3, 13, 14]. При назначении этиотропных препаратов предпочтение отдают средствам, избирательно подавляющим репродукцию вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма. Применение этиотропных химиопрепаратов имеет ряд ограничений [1, 2, 13, 14]. Так, применение препаратов адамантанового ряда ограничено в связи с их избирательной активностью в отношении вируса гриппа А, наличием ряда побочных эффектов (со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы), появлением резистентных штаммов вируса гриппа А, а также перекрестной резистентности [13, 14]. Занамивир и озельтамивир избирательно подавляют вирусы гриппа типа А и В, не оказывая влияния на репродукцию других этиологических агентов ОРВИ, имеют высокую стоимость, а их прием может

сопровождаться побочными эффектами (раздражение носоглотки при применении занамивира и появление тошноты и рвоты при приеме озельтамивира) и появлением штаммов вирусов гриппа А и В со сниженной чувствительностью или резистентных к ним [14]. Кроме того, использование ингибиторов нейраминидазы ограничено по времени — они эффективны лишь в первые 24—48 ч от начала заболевания. Несмотря на то что этиотропные препараты применяют, как правило, для лечения и профилактики гриппа, многие из них могут быть эффективны при ОРВИ иной этиологии. Этиотропные препараты при ОРВИ и гриппе рекомендуется сочетать с интерферонами и индукторами интерферонов.

В патогенезе ОРВИ и гриппа большое значение имеет развитие состояния интерферонового дефицита [1—3, 15—16]. Интерфероны (α , β , γ) являются цитокинами, дают антивирусный, иммунорегуляторный и антипролиферативный эффекты, стимулируют фагоцитоз, активность НК-клеток, ингибируют активность провоспалительных цитокинов (интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли), в связи с чем оказывают противовоспалительное действие. Под влиянием интерферонов в клетках организма синтезируются ферменты, которые тормозят образование вирусных белков, расщепляют вирусные РНК и таким путем тормозят репродукцию вирусов. Благодаря указанным механизмам действия интерферон и его индукторы относятся к важнейшим патогенетическим методам лечения ОРВИ и гриппа. Тем не менее применение интерферонов сопровождается развитием ряда побочных эффектов, ограничивающих их использование.

Лишены таких недостатков индукторы интерферонов, представителями которых являются разные по химической природе вещества природного и/или синтетического происхождения [1—3, 7, 16]. Имея основные свойства интерферонов, индукторы интерферонов не обладают антигенностью и даже при однократном введении обеспечивают длительную циркуляцию синтезированных цитокинов на терапевтическом уровне [17]. Стимулированный ими синтез эндогенного интерферона находится под контролем интерлейкинов и белков-репрессоров и не вызывает гиперинтерферонемии и развития связанных с ней побочных эффектов. Стоимость лечения индукторами интерферонов существенно ниже, чем лечение экзогенными интерферонами, однако при назначении индукторов интерферонов следует учитывать, что у пациентов ответ системы интерфероногенеза на их введение индивидуален и варьирует по силе и времени ответа [3, 16, 17]. Длительный (больше рекомендованного) прием индукторов интерферонов может приводить к гипореактивности системы интерфероногенеза [17].

Среди индукторов интерферонов в терапии больных ОРВИ и гриппом широко применяется синтетический низкомолекулярный индуктор интерфероногенеза циклоферон (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»») [7, 18—20]. Циклоферон (меглумина акридоната) является произ-

водным акридинуксусной кислоты, обладает широким спектром биологической активности: оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, противовирусное действие, а также эффективен в отношении бактерий и простейших [20, 21]. В соответствии с Международной классификацией лекарственных средств препарат относится к группе иммуностимулирующих средств (код АТХ — L03AX). При введении в организм циклоферон индуцирует синтез раннего эндогенного интерферона типа α/β . Основными клетками — продуцентами интерферона после введения циклоферона являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты. По данным ряда авторов, циклоферон дает прямой и опосредованный (через выработку интерферона) иммунотропный эффект [15, 19, 20]. Циклоферон активизирует Т-лимфоциты и НК-клетки, нормализует баланс между CD4+ и CD8+, снижает уровень В-лимфоцитов в периферической крови, но увеличивает синтез высокоаффинных антител, а также синтез и активность интерферона α . Препарат повышает уровень интерферона в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы: в слизистой оболочке тонкой кишки, селезенке, печени, легких, активизирует стволовые клетки костного мозга, стимулируя образование гранулоцитов, преодолевает гематоэнцефалический барьер. Кроме того, циклоферон активизирует фагоцитоз, способствует повышению чувствительности нейтрофилов к другим иммунокорректорам и экспрессии антигенов. Он является индуктором синтеза мРНК для интерферона- γ , интерлейкинов 1, 2, 6, индуцирует смешанный (Th1/Th2) тип иммунного ответа [7, 8, 20]. Циклоферон может оказывать корригирующее действие при вторичных иммунодефицитных состояниях, а также повышать неспецифический иммунитет, устойчивость организма к широкому спектру патогенов [7, 20, 21].

К преимуществам циклоферона по сравнению с другими синтетическими препаратами относятся низкая токсичность, быстрое проникновение в кровь, низкий уровень связывания с белками сыворотки, высокая биодоступность в органах, тканях, биологических жидкостях организма, отсутствие метаболического расщепления в печени и кумулирования в организме [20, 21]. Препарат сочетается с симптоматическими препаратами, вакцинами, химиопрепаратами, препаратами интерферона, усиливая действие последних и уменьшая побочные эффекты от их применения.

Доклинические исследования показали, что циклоферон обладает противовирусной активностью в отношении широкого спектра возбудителей ОРВИ, в том числе ортомиксовирусов (вирусов гриппа А и В, а также штаммов, устойчивых к ремантадину, озельтамивир и другим химиопрепаратам, а также к вирусам птичьего гриппа), парамиксовирусов, аденовирусов, коронавирусов и др. [7, 20, 22, 23]. Ингибирующее влияние препарата на репродукцию вирусов гриппа и других респираторных вирусов проявляется на ранних сроках (1—5-е сутки) инфицирования.

В клинических многоцентровых рандомизирован-

ных плацебо-контролируемых исследованиях доказана фармакотерапевтическая эффективность и безопасность циклоферона при лечении гриппа и ОРВИ у взрослых и детей, в том числе у часто болеющих пациентов с соматическими заболеваниями, хроническими и рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями, у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями [7, 18—21, 23, 24].

Циклоферон назначают при первых признаках ОРВИ и гриппа [15, 20]. Схема назначения препарата зависит от возраста больных, их преморбидного фона, степени тяжести заболевания. При лечении неосложненных форм гриппа и ОРВИ циклоферон назначают внутрь в таблетках по 150 мг по следующей схеме: в 1-е сутки — 4 таблетки одновременно и по 2 таблетки на 2, 4, 6 и 8-е сутки. При осложненных формах гриппа и ОРВИ циклоферон следует принимать однократно по 4 таблетки в 1, 2, 4, 6, 8, 11 и 14-е сутки на фоне базисной терапии. У больных с хроническими заболеваниями органов дыхания (хронический бронхит, бронхиальная астма), сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, стенокардия, гипертоническая болезнь) курс лечения может быть продолжен через 8 дней по 4 таблетки 1 раз в сутки на 11, 14, 17, 20 и 23-е сутки. При иммунодефицитных состояниях, ассоциированных с хроническими бактериальными и грибковыми инфекциями, препарат назначают внутрь по 4 таблетки в 1, 2, 4, 6 и 8-е сутки и по 2 таблетки на 11, 14, 17, 20 и 23-е сутки. При лечении легких и неосложненных форм гриппа и ОРВИ циклоферон может применяться в виде 12,5% раствора для инъекций парентерально (внутримышечно или внутривенно); при этом продолжительность курса лечения может быть уменьшена (до 5 инъекций).

При лечении детей в возрасте от 4 до 6 лет препарат назначают по 1 таблетке, от 7 до 12 лет — по 2—3 таблетки, старше 12 лет — по 3—4 таблетки 1 раз в сутки или парентерально (внутримышечно или внутривенно) в дозе 6—10 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки на 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения. В тяжелых случаях продолжительность курса лечения может быть увеличена на 11, 14, 17, 20 и 23 дня лечения.

При использовании циклоферона у больных разного возраста, в том числе с отягощенным преморбидным фоном, наблюдается значительное уменьшение выраженности основных симптомов (интоксикация, лихорадка, катаральные явления, головная боль), а также продолжительности заболевания (в среднем на 30—50%) [7, 18—21, 23, 24]. Уменьшение и улучшение общего самочувствия сопровождается достоверным улучшением иммунологических показателей: усилением фагоцитирующей активности нейтрофилов, моноцитов и макрофагальных клеток, увеличением продукции цитокинов (эндогенного интерферона α) и снижением уровня фактора некроза опухоли [7, 15, 18, 23]. Многочисленные наблюдения показали, что назначение препарата больным, в том числе с хроническими соматическими заболеваниями (бронхиальная

астма, ишемическая болезнь сердца, лейкоз), позволяет в 3,5—9,7 раза снизить риск развития постгриппозных осложнений (синусит, бронхит, пневмония) [18, 23]. При назначении препарата 522 больным со среднетяжелой формой гриппа осложнения в виде пневмонии были отмечены только в 2,2% случаев, в то время как у пациентов, получавших симптоматическую терапию, осложнения в виде пневмонии, бронхита, ангины, гайморита были зарегистрированы в 21,4% наблюдений.

Применение циклоферона у детей, часто болеющих ОРВИ, независимо от возраста приводило к снижению частоты ОРВИ в 2,5 раза и уменьшению в среднем на 2,3 дня длительности одного респираторного эпизода на фоне значимого уменьшения проявлений лимфаденопатии, астении и интоксикации [7, 24]. Применение препарата у часто болеющих детей школьного возраста сокращало частоту возникновения бронхитов в 1,4 раза, а у детей дошкольного возраста полностью предотвращало развитие осложнений [24]. Кроме того, после использования препарата в течение года у 80% детей при проведении посевов со слизистых оболочек зева и носа высевалась нормальная микрофлора [24, 25]. После лечения циклофероном регистрировалась нормализация показателей относительного и абсолютного содержания CD3+, CD4+, CD8+, интерлейкина 1 β в сыворотке крови, увеличение содержания CD22+, повышение концентрации иммуноглобулинов классов M и G и уменьшение содержания иммуноглобулинов класса A [7, 15, 24, 25].

По данным ряда авторов, эффективность применения циклоферона у детей и взрослых составляет от 60 до 85% независимо от штамма вируса гриппа, вызвавшего эпидемию [7, 19, 20, 23]. Кроме того, к циклоферону не развиваются привыкание и резистентность.

Назначение циклоферона у больных с ОРВИ и гриппом в сочетании со стандартными симптоматическими средствами усиливает их эффективность, позволяет использовать более низкие дозы препаратов и уменьшить вероятность возникновения побочных эффектов, приводит к уменьшению длительности острого периода, включая симптомы лихорадки, головную боль, кашель, ринит [20].

По результатам проведенных исследований циклоферон был включен в Федеральный стандарт лечения больных гриппом, включая грипп, идентифицированный как грипп птиц (приказ Минздравсоцразвития России №460 от 07.06.2006 г.), а также в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (распоряжение Правительства РФ №376-р от 29.03.2007 г.). Следует отметить, что циклоферон безопасен при допинг-контроле и может быть использован в процессе учебно-тренировочного цикла у спортсменов (Экспертное заключение антидопингового центра №S346S от 27.12.2007 г.).

Для снижения частоты и уменьшения выраженности симптомов ОРВИ и гриппа, а также для предотвращения осложнений у больных, входящих в группу риска (дети дошкольного возраста; школьники; пациенты старше 60 лет; пациенты с хроническими соматическими забо-

леваниями, часто болеющие острыми респираторными заболеваниями; работники медицинских и образовательных учреждений, сферы обслуживания, транспорта и др.), исключительно важным является проведение превентивных мероприятий [1—3, 14, 26, 27]. Наиболее эффективным методом профилактики инфекций является вакцинация, однако в отношении ряда возбудителей ОРВИ она ограничена и проводится лишь против гриппа, гемофильной и пневмококковой инфекций [3, 5, 26].

В настоящее время ВОЗ рекомендовано проведение экстренной неспецифической и сезонной профилактики ОРВИ и гриппа [1, 3, 14]. Экстренная профилактика показана в период эпидемии гриппа людям, находящимся в контакте с больными в семье (внутриочаговая профилактика) или в коллективе (внеочаговая профилактика) и предусматривает применение препаратов немедленного действия на возбудителей инфекции, такими как противовирусные химиопрепараты, интерфероны, быстродействующие индукторы интерферонов. Продолжительность внутриочаговой профилактики колеблется от 2 дней при прекращении контакта с источником инфекции до 5—7 дней и более, если больной не изолирован и контакт с ним не прекращен. Внеочаговая или плановая профилактика проводится в период эпидемического подъема заболеваемости ОРВИ или эпидемии гриппа в коллективах или среди людей, не привитых от гриппа. Длительность внеочаговой профилактики составляет 2—6 нед и более. Экстренная профилактика гриппа особенно показана пациентам из групп риска, у которых высок риск развития осложнений и неблагоприятных исходов заболевания. Сезонная профилактика предусматривает использование препаратов иммуностимулирующего действия, стимулирующих неспецифическую активность организма.

Весьма перспективным и эффективным препаратом для экстренной профилактики ОРВИ и гриппа у взрослых и детей является циклоферон. Эффективность применения препарата в организованных коллективах в период повышенного подъема заболеваемости ОРВИ и гриппом доказана в рамках многоцентровых рандомизированных контролируемых постмаркетинговых исследований, включая клинико-эпидемиологические исследования с участием 22 510 человек [4, 18—20, 28—32].

Для профилактики ОРВИ или гриппа циклоферон назначают внутрь по 2—4 таблетки на прием в 1, 2, 4, 6 и 8-е сутки; у больных со сниженной иммунной защитой — по 2 таблетки на прием в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-е сутки. Детям циклоферон назначают в возрастной дозировке: в возрасте от 4 до 6 лет по 0,15 г (1 таблетка), от 7 до 11 лет по 0,3—0,45 г (2—3 таблетки), старше 12 лет по 0,45—0,6 г (3—4 таблетки) на прием в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-е сутки. При необходимости профилактический курс повторяют через 1 мес после окончания первого курса. Для плановой профилактики гриппа и ОРВИ возможно парентеральное введение циклоферона в период подъема заболеваемости.

Установлено, что циклоферон в таблетированной форме в период неустойчивой эпидемической ситуации

снижает уровень заболеваемости ОРВИ в 2,4—4,9 раза (с 206,9 до 85,6%), а при возникновении заболевания изменяет степень тяжести инфекционного процесса в сторону преобладания легких форм заболевания и отсутствия тяжелых форм [23, 28—30]. Индекс эффективности препарата составляет 2,9—4,9; показатель защищенности — 62,8—79,8% (материалы многоцентровых исследований). Осложненные формы наблюдаются у 1,5% заболевших, получавших циклоферон, и у 10,5% пациентов, не получавших препарат [23].

С целью экстренной профилактики ОРВИ и гриппа препарат рекомендован медицинскому персоналу в стационарах, а также лицам из группы риска [23, 30—31]. Результаты использования циклоферона (в таблетках) с профилактической целью в период эпидемии 2009—2010 гг. у медицинских работников (возраст от 25 до 47 лет) Белгородской областной инфекционной больницы, постоянно находившихся в контакте с больными гриппом и ОРВИ, показали, что из 68 человек, находившихся под наблюдением в течение 8 нед, заболели только 16 (23,5%) [23]. Применение циклоферона у военнослужащих по призыву первых 6 мес службы в возрасте от 18 до 19 лет привело к снижению у них заболеваемости в 2,26 раза по сравнению с контрольной группой [23]. При использовании циклоферона у сотрудников МЧС по схеме: в 1-е сутки — 600 мг, затем по 300 мг (2 таблетки) на 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17 и 20-е сутки и по 600 мг еженедельно остальные 8 мес, заболели 17% сотрудников МЧС, в то время как в группе сравнения — 50%. Профилактическое применение циклоферона у больных бронхиальной астмой позволило снизить частоту ОРВИ у 71% больных.

Интересными оказались результаты применения циклоферона (в таблетках) с целью экстренной профилактики у детей в организованных коллективах [7, 29, 32]. Исследования, проведенные у детей в возрасте от 10 до 16 лет в осенне-зимний период 2001—2002 г., показали целесообразность профилактического назначения циклоферона. Профилактический курс приема препарата позволил снизить заболеваемость ОРВИ и гриппом в основной группе в 2,9 раза по сравнению с показателем в контрольной группе [7]. Из 9299 детей, получавших циклоферон, заболели только 3,9%, в то время как в контрольной группе — 11,5% из 6852 детей. Показатель защищенности составил 58,3%. В другом исследовании, проведенном у детей в возрасте от 7 до 10 лет в зимний период 2002—2003 г., показано, что из 524 детей, получавших циклоферон, заболели 5,5%, в то время как в контрольной группе детей, не получавших никаких препаратов, — 39,3% из 731 ребенка. Индекс эффективности составил 7,1. Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не зарегистрировано. Полученные положительные результаты позволили ФГУ «ЦГСЭН» в Москве и Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека рекомендовать циклоферон в качестве средства экстренной неспецифической профилактики острых респираторных заболеваний и гриппа в период повышенного подъема респираторной заболе-

ваемости в детских и подростковых коллективах (приказы № 17/22-213 от 18.08.2003 г., № 0100/7156-05-23 от 02.09.2005 г.).

Исследования, проведенные у детей, показали также преимущества профилактического назначения препарата по сравнению с симптоматическими средствами [7, 18, 25, 29, 32]. Так, в группе детей, получавших циклоферон, заболели 4 из 51 ребенка, в то время как в группе детей, получавших симптоматическую терапию, — 41 ребенок из 49. Индекс эффективности составил 10,7, показатель защищенности — 91%. В группе сравнения у детей, получавших в течение 10 дней адаптоген — настойку аралии, индекс эффективности и показатель защищенности составили 1,1 и 8,3% соответственно. Анализ заболеваемости ОРВИ у детей, получавших циклоферон, и у детей, получавших поливитамины (ревит), показал, что легкие формы наблюдались у 83,3% детей, получавших циклоферон, и только у 35,3% детей, получавших ревит. Тяжелых и осложненных форм ОРВИ у детей, получавших циклоферон, не отмечено, в то время как у детей, получавших ревит, названные формы регистрировались в

13,3 и 26,7% наблюдений. Индекс эффективности составил $2,9 \pm 0,3$ (2,4—3,4), показатель защищенности — $62,8 \pm 0,4$ (58,5—67,1). Циклоферон позволил уменьшить длительность временной нетрудоспособности родителей, связанной с уходом за детьми, до 4,8 дня по сравнению с 7,0 дня в контрольной группе [29, 32].

В заключение необходимо подчеркнуть, что многолетний опыт использования циклоферона показал, что это лекарственное средство имеет патогенетически опосредованный механизм действия и дает выраженный терапевтический эффект. Препарат ослабляет симптомы ОРВИ и гриппа, уменьшает продолжительность болезни, корригирует дисбаланс в активности иммунной системы, препятствует активации бактериальной инфекции, предотвращает развитие осложнений. Включение препарата в комплексную терапию ОРВИ и гриппа позволяет уменьшить потребность в назначении других лекарственных средств и снизить медикаментозную нагрузку на организм. Циклоферон имеет хороший профиль безопасности и переносимости и может применяться как для лечения, так и для профилактики ОРВИ и гриппа в период сезонного и эпидемического подъема заболеваемости у взрослых и детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.И., Львов Д.К., Киселев О.И., Ершов Ф.И., ред. *Грипп и гриппоподобные инфекции, включая особо опасные формы гриппозной инфекции. Фундаментальные и прикладные аспекты изучения. Бюллетень проблемной комиссии*. СПб.: Роза мира; 2008.
2. Малый В.П., Андрейчин М.А., ред. *Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Львов Д.К., ред. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: МИА; 2013.
4. Позднякова М.Г., Шелехова С.Е., Ерофеева М.К. Эпидемиология ОРВИ и возможность их профилактики. *Русский медицинский журнал*. 2011; 19(23): 1434—5.
5. Железнякова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. *Острые респираторные вирусные инфекции*. СПб: Фолиант; 2007.
6. Regamey N., Kaiser L., Hanna L. Viral etiology of acute respiratory infection with cough in infancy. *Pediat. Infect. Dis. J.* 2008; 27(2): 100—5.
7. Романцов М. Г., Мельникова И.Ю., Смагина А.Н., Шульдяков А.А. Эффективность циклоферона и оценка его безопасности при респираторных вирусных инфекциях у детей. *Фундаментальные исследования*. 2012; 2: 208—14.
8. Bonzel L., Tenenbaum T., Schrotten H. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediat. Infect. Dis. J.* 2008; 27(7): 589—94.
9. Jartti T., Jartti L., Peltola V., Waris M., and O. Ruuskanen. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediat. Infect. Dis. J.* 2008; 27 (12): 1103—7.
10. Eaton S., Moss M. Острый респираторный дистресс-синдром. В кн.: *Секреты пульмонологии*. Пер. с англ. М.: Мед пресс-информ. 2004: 488—93.
11. Кокорева С.П. Сахарова Л.А., Куприна Н.П. Этиологическая характеристика и осложнения острых респираторных инфекций у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7 (1): 47—50.
12. Дидковский Н.А., Малащенко И.К., Танасова А.Н. Лихорадка и синдром Рея у детей. *Врачебное сословие*. 2003; 1: 87—90.
13. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. *Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
14. Fiore A.E., Fry A., Shay D., Gubareva L., Bresee J.S., Uyeki T.M. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Recommendations and Reports*. 2011; 60(RR01): 1—24.
15. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. *Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике. Руководство для врачей*. СПб.: МедиКа; 2008.
16. Ершов Ф.И. Киселёв О.И. *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
17. Малащенко И.К., Дидковский Н.А., Левко А.А. К вопросу о роли индивидуального подбора иммунокорректоров. *Фарматека*. 2004; 12: 118—22.
18. Исаков В.А., Романцов М.Г., Каболова И.В., Ерофеева М.К., Водейко Л.П., Смагина А.Н. Эффективность Циклоферона® в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. *Русский медицинский журнал*. 2011; 23: 1—8.
19. Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Тактика терапии и подходы к экстренной профилактике при гриппе и ОРВИ. *Лечащий врач*. 2007; 8: 55—8.
20. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Голубев С.Ю. *Циклоферон. Клиническая фармакология и терапия. Руководство для врачей*. СПб.: 1998.
21. Бажанова Е.Д. Циклоферон: механизм действия, функции и применение. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75(7): 40—4.
22. Сухинин В.П., Зарубаев В.В. Защитное действие Циклоферона при экспериментальной гриппозной инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2000; 5: 26—30.
23. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Петров А.Ю., Коваленко А.Л. Циклоферон в лечении и экстренной профилактике респираторных вирусных инфекций и гриппа. *Рецепт*. 2011; 6(80): 59—65.
24. Романцов М.Г., Сологуб Т.В. (ред.) *Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста. Сборник научных статей*. М.; 2006.
25. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Бехтерева М.К. и др. Эффективность циклоферона при вирусных и бактериальных заболеваниях у детей (клинический обзор). *Антибиотики и химиотерапия*. 2010; 55 (11—12): 39—51.
26. Баранов А.А., Таточенко В.К., Намазова-Баранова Л.С. Достижения и проблемы иммунопрофилактики. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2011; 6: 21—6.
27. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В. Особенности формирования поствакцинального иммунитета к гриппу у пациентов с хронической бронхолегочной патологией. *Инфекционные болезни*. 2011; 3: 35—40.
28. Шульдяков А.А., Петленко С.В., Сологуб Т.В., Романцов М.Г., ред. *Эффективность циклоферона при проведении экстренной профилактики вирусных инфекций в организованных коллективах. Методические рекомендации для врачей*. СПб.; 2007.
29. *Применение циклоферона для экстренной профилактики ОРВИ в организованных детских и подростковых коллективах. Методические рекомендации № 23 Департамента здравоохранения г. Москвы*. М.; 2008.
30. Романцов М.Г., ред. *Сравнительная профилактическая и фар-*

макоэкономическая эффективность противовирусных препаратов при острых респираторных заболеваниях. СПб.; 2004.

31. Селькова Е.П., Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Эпидемиологическая эффективность циклоферона в период повышенной респираторной заболеваемости. *Врач*. 2003; 11: 56—57.
32. Гаращенко М.В. *Новые технологии в медикаментозной профилактике острых респираторных заболеваний у детей школьного возраста в условиях мегаполиса: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук*. М.; 2007.

REFERENCES

1. Pokrovsky V.I., Lvov D.K., Kiselev O.I., Ershov F.I., eds. *Influenza and influenza-like infections, including highly dangerous form of influenza infection. Fundamental and applied aspects of the study. Byulleten' problemnoy komissii*. St. Petersburg: Roza mira; 2008. (in Russian)
2. Malyy V.P., Andreychin M.A., eds. *Influenza (seasonal, avian, pandemic) and other acute respiratory viral infections*. M.: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
3. Lvov D.K., ed. *Guide virology. Viruses and viral infections of humans and animals*. M.: MIA; 2013. (in Russian)
4. Pozdnjakova M.G., Shelekhova S.E., Erofeeva M.K. Epidemiology of SARS and the possibility of their prevention. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011; 323: 1434—5. (in Russian)
5. Zheleznyakova G.F., Ivanova V.V., Monakhova N.E. *Acute respiratory viral infection*. St. Petersburg: Foliant; 2007. (in Russian)
6. Regamey N., Kaiser L., Hanna L. Viral etiology of acute respiratory infection with cough in infancy. *Pediat. Infect. Dis. J.* 2008; 2: 100—14.
7. Romantsov M.G., Mel'nikova I.Y., Smagina A.N., Shuldyakov A.A. Efficiency of cycloferon and evaluation of its safety in respiratory viral infections in children. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2012; 2: 208—14. (in Russian)
8. Bonzel L., Tenenbaum T., Schroten H. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediat. Infect. Dis. J.* 2008; 7: 589—94.
9. Jartti T., Jartti L., Peltola V., Waris M., and O. Ruuskanen. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediat. Infect. Dis. J.* 2008; 27 (12): 1103—7.
10. Eaton S., Moss M. Acute respiratory distress syndrome. In: *Secrets of pulmonology*. Trans. from English. M.: Medpress-inform. 2004: 488—93. (In Russ.)
11. Kokoreva S.P., Sakharov L.A., Kuprina N.P. Etiological characteristics and complications of acute respiratory infections in children. *Voprosu sovremennoi pediatrii*. 2008; 7 (1): 47—50. (in Russian)
12. Didkovskiy N.A., Malashenkova I.K., Tanasova A.N. Likhoradka i sindrom Reya u detey [Fever and Reye's syndrome in children]. *Vrachebnoe soslovie*. 2003; 1: 87—90. (in Russian)
13. Ershov F.I., Romantsov M.G. *Medicines used in viral diseases. Guidelines for doctors*. M.: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)
14. Fiore A. E., Fry A., Shay D., Gubareva L., Bresee J. S., Uyeji T.M. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Recommendations and Reports*. 2011; 60(RR01): 1—24.
15. Romantsov M.G., Goryacheva L.G., Kovalenko A.L. *Antiviral and immune preparations in pediatric practice. Guidelines for doctors*. St. Petersburg: MediKa; 2008. (in Russian)
16. Ershov F.I., Kiselev O.I. *Interferons and their inducers (from molecules to drugs)*. M.: GEOTAR-Media; 2005. (in Russian)
17. Malashenkova I.K., Didkovskiy N.A., Levko A.A. The role of individual selection of immunomodulators. *Farmateka*. 2004: 118—22. (in Russian)
18. Isakov V.A., Romantsov M.G., Kabolova I.V., Erofeev M.K., Vodeyko L.P., Smagina A.N. Cycloferon® efficiency in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011; 23: 1—8. (in Russian)
19. Romantsov M.G., Sologub T.V. Tactics and treatment approaches to emergency prevention of the flu and SARS. *Lechashii vrach*. 2007; 8: 55—8. (In Russ.)
20. Ershov F.I., Kovalenko A.L., Romantsov M.G., Golubev S.Y. *Cycloferon. Clinical Pharmacology and Therapeutics. Guidelines for doctors*. St. Petersburg; 1998 (in Russian)
21. Bazhanova E.D. Cycloferon: mechanism of action, and application functions. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologia*. 2012; 75 (7): 40—4. (in Russian)
22. Sukhinin V.P., Zarubaev V.V. [The protective effect of Cycloferon in experimental influenza infection. *Voprosy virusologii*. 2000; 5: 26—30. (in Russian)
23. Romantsov M.G., Sologub T.V., Petrov A.Yu., Kovalenko A.L. Cycloferon emergency treatment and prevention of respiratory viral infections and influenza. *Recept*. 2011; 6 (80): 59—65. (in Russian)
24. Romantsov M.G., Sologub T.V., eds. *Antiviral therapy of infectious diseases of childhood. Collected articles*. M.; 2006. (in Russian)
25. Romantsov M.G., Goryachev L.G., Bekhtereva M.K. et al. Efficacy Cycloferon for viral and bacterial diseases in children (clinical review). *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2010; 55 (11—12): 39—51. (in Russian)
26. Baranov A.A., Tatochenko V.K., Namazova-Baranova L.S. Achievements and problems of immunization. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2011; 6: 21—6. (in Russian)
27. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., Chebykina A.V. Features of the formation of post-vaccination immunity to influenza in patients with chronic bronchopulmonary pathology. *Infektsionnye bolezni*. 2011; 3: 35—40. (in Russian)
28. Shul'diakov A.A., Petlenko S.V., Sologub T.V., Romantsov M.G., eds. *Cycloferon efficiency during the emergency prevention of viral infections in organized groups. Guidelines for physicians*. St. Petersburg; 2007. (in Russian)
29. *Application Cycloferon for emergency prevention of SARS in organized child and adolescent teams. Guidelines N 23 Health Department of Moscow*. M.; 2008. (in Russian)
30. Romantsov M.G., ed. *Comprehensive preventive and pharmacoeconomic effectiveness of antiviral drugs for acute respiratory diseases*. St. Petersburg; 2004 (in Russian)
31. Sel'kova E.P., Ershov F.I., Romantsov M.G. Epidemiological Cycloferon efficiency during periods of increased respiratory morbidity. *Vrach*. 2003; 11: 56—7. (in Russian)
32. Garashchenko M.V. *New technologies in drug prevention of acute respiratory infections in children of school age in a metropolis: Author. diss. ... cand. med. sciences*. M.; 2007. (in Russian)

Поступила (received) 20.01.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.127-005.4-06:616.71-007.234]-055.2-07

АРТЕРИАЛЬНАЯ РИГИДНОСТЬ И ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ТЯЖЕЛЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Царенок С.Ю.¹, Горбунов В.В.¹, Панина Е.С.², Аксенова Т.А.¹, Терешков М.П.², Верхотурова С.В.¹, Газаркина Л.С.¹

¹ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672090 Чита;

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Чита-2» ОАО «РЖД», 672000 Чита

Для корреспонденции: Царенок Светлана Юрьевн — канд. мед. наук, ассистент; e-mail: sveta-tsarenok@yandex.ru

Цель исследования. Оценить показатели артериальной ригидности и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с остеопорозом.

Материалы и методы. Обследовано 120 женщин (средний возраст 68,5 ± 8,7 года) с верифицированным диагнозом ИБС. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 74 женщины с ИБС в сочетании с тяжелым осте-