

## Терапевтическая эффективность различных форм циклоферона при лечении инфекционного мононуклеоза у детей

Д. Ю. КУРМАЕВА, И. П. БАРАНОВА

Пензенский институт усовершенствования врачей  
Пензенский областной центр специализированных видов медицинской помощи

### Therapeutic Efficacy of Various Formulations of Cycloferon in the Treatment of Infectious Mononucleosis in Children

D. YU. KURMAEVA, I. P. BARANOVA

Penza Institute of Postgraduate Medical Training, Penza  
Penza Regional Centre of Specialised Medical Care, Penza

Под наблюдением находились 126 детей в возрасте от 4 до 7 лет с инфекционным мононуклеозом. Пациенты получали в составе комплексной терапии циклоферон в свечах (1-я группа), внутримышечно (2-я группа) и плацебо (3-я группа). Результаты исследования свидетельствуют об одинаковой терапевтической эффективности циклоферона при лечении инфекционного мононуклеоза у детей его инъекционной формы циклоферона и новой формы в виде ректальных свечей.

*Ключевые слова:* инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, циклоферон.

One hundred twenty six children at the age of 4 to 7 years with infectious mononucleosis were observed. The subjects under the complex therapy were treated with cycloferon suppositories (1st group), intramuscular cycloferon (2nd group) or placebo (3rd group). The results demonstrated similar therapeutic efficacy of the parenteral cycloferon and rectal suppositories (a novel cycloferon formulation).

*Key words:* infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, cycloferon.

### Введение

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) является актуальной проблемой инфекционной патологии. В мире ИМ ежегодно заболевают от 16 до 800 человек на 100 тыс. населения, в России регистрируется 40–80 случаев ИМ на 100 тыс. населения. По данным Управления Роспотребнадзора по Пензенской области, в последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости ИМ в 5,5 раза: от 5,2 случаев на 100 тыс. населения в 2000 г. до 28,5 в 2010 г., что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом заболевания.

В настоящее время ИМ рассматривается как полиэтиологичное заболевание, вызываемое различными вирусами семейства герпесов с преобладанием вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ). ИМ характеризуется полиморфизмом клинических симптомов и полиорганностью поражения, протекает с лихорадкой, тонзиллитом, полилимфаденопатией, гепато- и спленомегалией. Несмотря на сложное участие иммунной системы, ВЭБ

может сохраняться в организме после латентной или манифестной форм заболевания пожизненно, в связи с чем в ряде случаев ИМ принимает хроническое рецидивирующее течение, а также может трансформироваться в иммунодефицитное состояние [1]. ИМ можно отнести к болезням иммунной системы, так как под действием герпесвирусов запускается каскад последовательных иммунопатологических реакций.

Лечение инфекционного мононуклеоза представляет собой довольно сложную задачу, чем обусловлен продолжающийся поиск рациональных средств этиотропной терапии. В комплексном лечении ИМ успешно применяются индукторы интерферона, обладающие универсально широким диапазоном антивирусной активности и выраженным иммуномодулирующим эффектом.

Индукторы интерферона представляют собой «пестрое» семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений. Обладая теми же иммуномодулирующими свойствами, что и интерфероны, индукторы стимулируют пролиферацию, дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы естественного и адаптивного иммунитета [2]. Индукторы интер-

© Д. Ю. Курмаева, И. П. Баранова, 2011

Адрес для корреспонденции: 440060, Пенза, ул. Стасова, дом 8а  
Пензенский институт усовершенствования врачей

Таблица 1. Клинические признаки и лабораторные показатели ИМ в разных группах

	1-я группа (n=42)		2-я группа (n=42)		3-я группа (n=42)		Всего (n=126)	
	циклоферон ректально		циклоферон внутримышечно		контрольная без циклоферона		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Этиология:								
ВЭБ	34	80,9±6,0*	32	76,2±6,5	32	76,2±6,5	98	77,8
ЦМВ	3	7,1±3,9	3	7,1±3,9	4	9,5±4,5	10	8,0
Микст (ВЭБ+ЦМВ)	5	12,0±5,0*	7	16,7±5,7*	6	14,3±3,1*	18	14,2
Пол пациентов:								
мужской	22	52,4±7,7*	21	50,0±7,7*	24	57,1±7,6*	67	53,2
женский	20	47,6±7,7*	21	50,0±7,7*	18	42,9±7,6*	59	46,8
Тяжесть:								
средняя степень	42	100,0	42	100,0	42	100,0	126	100,0
Тонзиллит (по типу лакунарной ангины)	42	100,0	42	100,0	42	100,0	126	100,0
Лимфаденопатия:								
с диаметром лимфузлов более 3 см	42	100,0	42	100,0	42	100,0	126	100,0
	11	26,2±6,8	11	26,2±6,8	10	23,8±6,6*	32	25,4
Затруднение носового дыхания	30	71,4±6,9	30	71,4±6,9	29	69,0±7,1*	89	70,6
Гипертермия (t выше 38°С)	42	100,0	42	100,0	42	100,0	126	100,0
Гепатомегалия	34	80,9±6,0*	33	78,6±6,3*	35	83,3±5,8*	102	80,9
Спленомегалия	20	47,6±7,7	19	45,2±7,6*	21	50,0±7,7	60	47,6
Лейкоцитоз	35	83,3±5,8*	38	90,5±4,5*	37	88,1±5,0*	110	87,3
Атипичные мононуклеары	38	90,5±4,5*	40	95,2±3,3	40	95,2±3,3	118	93,6

Примечание. \* — различия между 1-й, 2-й и 3-й группами не достоверны,  $p > 0,05$ .

ферона не обладают антигенностью, синтез эндогенного интерферона сбалансирован, контролируется организмом, что предотвращает побочные эффекты [3]. Наиболее перспективным и безопасным в детской практике является применение циклоферона.

Циклоферон (cycloferon) — современное лекарственное средство, полученное путём химического синтеза (активное вещество — метилглюкамин акридоната), производитель ООО Научно-технологическая фирма «Полисан». Основным достоинством циклоферона является его полифункциональность — сочетание широкого спектра фармакологических эффектов [4]. Противовирусное действие препарата связано с выработкой эндогенного интерферона и воздействием на репликацию вируса. Иммунорегуляторные свойства опосредуются через активацию интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ). При повышении его выработки циклоферон способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета. Противовоспалительное действие циклоферона обусловлено ингибирующим влиянием на синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Включение циклоферона в схему лечения ИМ приводит к активации иммунитета и, как результат, более быстрому прекращению активной репликации вируса [5].

Учитывая высокую эффективность инъекционных и таблетированных форм препарата в педиатрической практике и его хорошую переносимость, представляло интерес оценить эффективность но-

вой формы циклоферона для детей младшего возраста — ректальных суппозиторий.

Цель настоящего исследования — оценить терапевтическую эффективность препарата «циклоферон суппозитории ректальные» при инфекционном мононуклеозе у детей.

## Материал и методы

Под наблюдением находилось 126 детей в возрасте от 4 до 7 лет (мальчиков — 67, девочек — 59). Серологическая диагностика осуществлялась методом ИФА с определением в крови маркёров вирусной инфекции Эпштейна-Барр (IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, авидность) и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) (IgM, IgG, авидность). ДНК-EBV и ДНК-СМВ определялась методом ПЦР. Проводились стандартные лабораторные и инструментальные исследования.

## Результаты и обсуждение

Пациенты с ИМ были разделены на три группы: 1-я (42 больных) в составе комплексной терапии получала циклоферон в свечах по 150 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней (разрешение Росздравнадзора № 228 от 23 июля 2008 г.), 2-я группа (42 больных) получала циклоферон внутримышечно по стандартной схеме из расчёта 10 мг/кг веса, в 3-й группе (42 больных, группа сравнения) этот препарат не применяли, использовалось плацебо. У больных доминировал ИМ, вызванный ВЭБ: 80,9% — в 1-й группе, 76,2% — во 2-й группе и 76,2% — в 3-й группе. Во всех группах больных диагностирована средняя степень тяжести ИМ с типичными клиническими признаками и изменениями гемограммы без достоверных различий ( $p > 0,05$ ) в частоте симптомов (табл. 1).

Таблица 2. Продолжительность основных клинических проявлений ИМ в разных группах

Клинический признаки	Продолжительность, дни		
	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=42)	3-я группа (n=42)
Гипертермия (t выше 38°C)	3,5±0,7	3,4±0,7	5,8±0,9*
Симптомы интоксикации	3,5±0,7	3,4±0,7	5,8±0,9*
Тонзиллит	4,9±0,9	5,0±0,9	5,9±1,1*

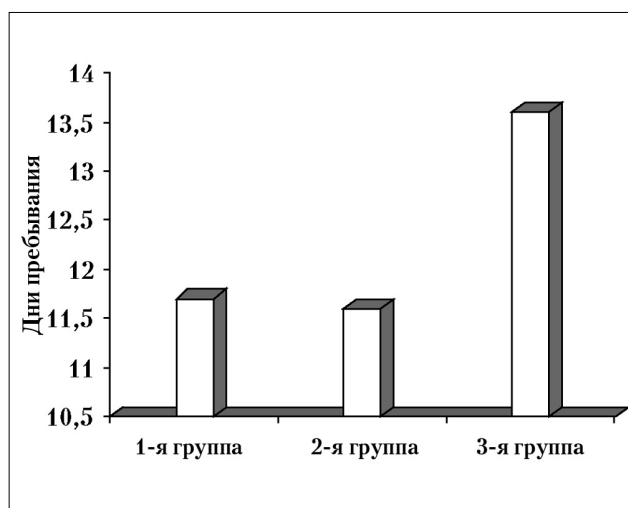
**Примечание.** Здесь и в табл. 3–4: \* – различия достоверны между 3-й и 1-й, 2-й группами,  $p < 0,05$ .

Таблица 3. Динамика клинических признаков и лабораторных показателей ИМ при выписке

Клинические признаки и лабораторные показатели	Динамика	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Затруднение носового дыхания	Улучшение	11	36,7±8,8	12	40,0±8,9	14	48,3±9,3
	Нормализация	19	63,3±8,8	18	60,0±8,9	15	51,7±9,3*
	Без динамики	—	—	—	—	—	—
Лимфаденопатия	Уменьшение	33	78,6±6,3	34	80,9±6,0	29	69,0±7,1*
	Отсутствие	—	—	3	7,2±4,0	13	31,0±7,1
	Без динамики	9	21,4±6,3	5	11,9±5,0	—	—
Гепатомегалия	Уменьшение	27	79,4±6,9	26	78,9±7,1	25	71,4±7,6*
	Отсутствие	3	8,8±4,9	5	15,0±6,2	5	14,3±5,9
	Без динамики	4	11,8±5,5	2	6,1±4,2	5	14,3±5,9
Спленомегалия	Уменьшение	17	85,0±8,0	16	84,2±8,4	14	66,7±10,3*
	Отсутствие	2	10,0±6,7	3	15,8±8,4	1	4,8±4,7*
	Без динамики	1	5,0±4,9	—	—	6	28,5±9,9
Лейкоцитоз	Уменьшение	—	—	—	—	9	24,3±7,0
	Отсутствие	35	100,0	38	100,0	28	75,7±7,0*
	Без динамики	—	—	—	—	—	—
Атипичные мононуклеары	Уменьшение	26	68,4±7,5	26	65,0±7,5	33	82,5±6,0*
	Отсутствие	12	31,6±7,5	14	35,0±7,5	7	17,5±6,0*
	Без динамики	—	—	—	—	—	—

Заболевание начиналось остро с повышения температуры тела выше 38°C, симптомов интоксикации, характеризовалось развитием тонзиллита и полилимфаденопатии у всех детей. Тонзиллит проявлялся гиперплазией миндалин II–III степени, гиперемией слизистых оболочек ротоглотки и наличием рыхлых желтовато-серых налетов в лакунах миндалин. Значительное увеличение лимфоузлов, заметное на глаз (диаметром более 3 см) наблюдалось у 32 детей: у 26,2% — в 1-й и во 2-й группах, у 23,8% — в 3-й группе. При пальпации лимфоузлов отмечалась умеренная болезненность, плотноватая консистенция, подвижность, отека подкожной клетчатки вокруг лимфоузлов не было. У 70,6% больных отмечалось затруднение носового дыхания и храп во сне как одно из ранних проявлений лимфопролиферативного синдрома, связанное с гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки. Заложенность носа, как правило, не сопровождалась насморком и наличием катаральных явлений. Гепатомегалия выявлена у 80,9%, спленомегалия — в 47,6% случаев. У большинства больных обнаружены атипичные мононуклеары в крови (93,6%) и лейкоцитоз (87,3%).

Продолжительность лихорадки и симптомов интоксикации на фоне лечения в 1-й группе в среднем составила 3,5±0,7 дня, во 2-й 3,4±0,7 дня, в 3-й группе — 5,8±0,9 дня ( $p < 0,05$  при сравнении 1–3-й и 2–3-й групп). Проявления тонзиллита купировались в 1-й группе на 4,9±0,9 день, во 2-й



**Средняя длительность пребывания детей с ИМ в стационаре.**

**Примечание.** 1-я группа — 11,7 дней; 2-я группа — 11,6 дней; 3-я группа — 13,6 дней\*.

\* — различия достоверны между 3-й и 1-й, 2-й группами,  $p < 0,05$ .

группе — на 5,0±0,9 день, в 3-й — на 5,9±1,1 день, ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Средняя длительность пребывания в стационаре составила в 1-й группе 11,7±0,7 дней и 11,6±0,9 дней во 2-й, а в 3-й группе — 13,6±0,9 дней ( $p < 0,05$ ) (рисунок). К моменту выписки из стационара в 1-й группе отмечалось уменьшение

Таблица 4. Динамика клинических признаков и лабораторных показателей ИМ через 1 месяц после лечения

Клинические признаки и лабораторные показатели	Динамика	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		абс	%	абс	%	абс	%
Затруднение носового дыхания	Улучшение	—	—	—	—	—	—
	Нормализация	30	100,0	30	100,0	29	100,0
	Без динамики	—	—	—	—	—	—
Лимфаденопатия	Уменьшение	37	88,1±5,0	40	95,2±3,3	34	80,9±6,0*
	Отсутствие	4	9,5±4,5	2	4,8±3,3	2	4,8±3,3
	Без динамики	1	2,4±2,4	—	—	8	19,1±6,0*
Гепатомегалия	Уменьшение	24	70,6±6,5	24	72,7±7,8	25	71,4±7,6
	Отсутствие	10	29,4±7,8	9	27,3±7,6	10	28,6±7,6
	Без динамики	—	—	—	—	—	—
Спленомегалия	Уменьшение	7	35,0±10,7	7	37,0±11,0	9	42,8±10,8
	Отсутствие	13	65,0±10,7	12	63,0±11,0	11	52,4±10,9*
	Без динамики	—	—	—	—	1	4,8±4,7
Лейкоцитоз	Отсутствие	35	100,0	38	100,0	37	100,0
	Без динамики	—	—	—	—	—	—
Атипичные мононуклеары	Уменьшение	6	15,8±5,9	7	17,5±6,0	11	27,5±7,0
	Отсутствие	32	84,2±5,9	33	82,5±6,0	29	72,5±7,0*
	Без динамики	—	—	—	—	—	—

лимфоузлов у 78,6% больных, нормализация носового дыхания у 63,3%, уменьшение размеров печени у 79,4%, уменьшение селезенки у 85,0%; во 2-й группе соответственно у 80,9, 60,0, 78,9, 84,2%, в 3-й — у 69,0, 51,7, 71,4, 66,7% ( $p < 0,05$ ). У всех пациентов 1-й и 2-й группы при выписке отсутствовал лейкоцитоз, атипичные мононуклеары не обнаруживались соответственно у 31,6 и 35,0% больных. В 3-й группе к выписке у 7 человек сохранялся лейкоцитоз (17,5%) и в большинстве случаев — атипичные мононуклеары (82,5%) ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

При оценке отдалённых результатов лечения через 1 месяц установлено, что у 8 детей (19,1%) 3-й группы отсутствовала динамика в уменьшении лимфоузлов, у 47,6% сохранялась спленомегалия и у 27,5% атипичные мононуклеары в крови (в 1-й группе соответственно у 35 и 15,8%, во 2-й группе — у 37 и 17,5%), ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

В течение 1 месяца 14,3% больных 3-й и 4,7% 2-й группы перенесли ОРВИ, у 1 ребенка 1-й группы зарегистрирована ветряная оспа в лёгкой форме.

Таким образом, при сравнении основных показателей динамики заболевания у пациентов 1-й и 3-й групп, а также 2-й и 3-й группы выявлены достоверные различия, свидетельствующие о терапевтической эффективности циклоферона ( $p < 0,05$ ). В то же время при сравнении динамики обратного развития основных признаков заболевания у больных 1-й и 2-й групп

достоверных различий не обнаружено, что свидетельствует об одинаковой эффективности различных форм циклоферона (ректальных суппозиторий и инъекционной формы). Отмечалась хорошая переносимость циклоферона как в форме детских ректальных свечей, так и в инъекционной форме. Осложнений, болезненности и других местных реакций при использовании свечей не было.

## Выводы

1. Применение инъекционной формы циклоферона и в форме ректальных суппозиторий приводит к быстрому уменьшению клинических проявлений инфекционного мононуклеоза, нормализации показателей гемограммы и сокращению средней длительности пребывания больного в стационаре, а также предотвращает развитие частых ОРВИ после перенесённого заболевания.

2. Эффективность циклоферона в форме ректальных суппозиторий при инфекционном мононуклеозе у детей сопоставима с внутримышечным введением препарата.

3. Применение циклоферона в форме ректальных суппозиторий является безопасным и не вызывает побочных реакций.

4. Циклоферон в форме ректальных суппозиторий может быть рекомендован для лечения детей, больных инфекционным мононуклеозом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боковой А. Г., Домрачева М. Е. Клиническое значение иммунологических показателей при инфекционном мононуклеозе у детей. Дет инфекц 2006; 3: 18.
2. Еришов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: 2007; 150.
3. Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. П. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике. Руководство для врачей. СПб.: 2008; 120.
4. Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Бехтерева М. К. и др. Эффективность циклоферона при социально-значимых заболеваниях у детей. Клинический обзор. СПб.: 2010; 48.
5. Горячева Л. Г., Ботвиньева В. В., Романцов М. Г. Применение циклоферона в педиатрии. Руководство для врачей. Москва-Санкт-Петербург, 2004; 107.