

616-053
Р 691

Противовирусные и иммуотропные препараты в детской практике



М.Г. Романцов
Л.Г. Горячева
А.Л. Коваленко



616-053
P691

М.Г. Романцов
Л.Г. Горячева
А.Л. Коваленко

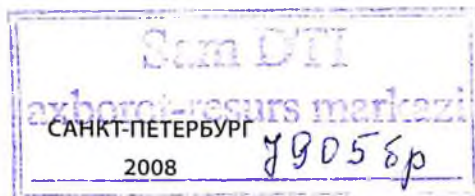
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

Руководство для врачей

Научные редакторы

Т.В. СОЛОГУБ- главный инфекционист СЗФО,
заслуженный врач России, профессор,

Ф.И. ЕРШОВ- руководитель отдела интерферонов
НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, академик РАМН,
профессор



УДК 616 616.9
И74

Рецензент
член-корреспондент Российской АМН,
профессор, доктор медицинских наук
А.Г.Букринская

Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л.

Противовирусные и иммуноотропные препараты в детской практике /Научные редакторы – профессор Т.В.Сологуб, академик РАМН Ф.И.Ершов - Руководство для врачей.-Санкт-Петербург.-2008.- 123 с.

Предлагаемое читателю руководство является дополненным изданием, в котором представлены современные лекарственные препараты - противовирусные химиопрепараты, интерфероны, их индукторы и иммуномодуляторы, рекомендуемые для применения в детской практике при основных социально-значимых инфекциях.

Руководство ориентировано врачам педиатрам, врачам общей практики, врачам инфекционистам, студентам медицинских вузов, клиническим ординаторам и аспирантам.

ISBN 5-89681-643-5

Авторы:

Романцов М.Г., доктор медицинских наук, кандидат педагогических наук, профессор кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Лауреат премии Правительства России в области науки

Горячева Л.Г., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ детских инфекций, руководитель отдела вирусных гепатитов, доцент кафедры детских инфекционных болезней ФУВ Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Коваленко А.Л., доктор биологических наук, лауреат премии Правительства России в области науки, директор по научной работе научно-технологической фармацевтической фирмы «ПОЛИСАН».

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----|
| Введение | 4 |
| Глава 1. Противовирусные химиопрепараты | 9 |
| Глава 2. Симптоматические химиопрепараты для применения при гриппе и ОРВИ. | 21 |
| Глава 3. Новые возможности применения иммуностропных препаратов. | 31 |
| Глава 4. ВИЧ-инфекция. | 63 |
| Глава 5. Герпесвирусная инфекция. | 75 |
| Глава 6. Заболевания желудочно-кишечного тракта | 85 |
| Глава 7. Современные медицинские технологии в лечении хронических вирусных гепатитов. | 98 |
| Рекомендации для врачей педиатров. | 110 |
| Приложение. Классификация препаратов по фирмам-производителям | 115 |
| Список рекомендуемой литературы | 118 |

ВВЕДЕНИЕ

Среди интенсивно разрабатываемых в последние годы лекарственных средств, **противирусные препараты** выдвинулись на одно из первых мест, что связано с тем, что вирусы остаются основной причиной наиболее частых, убиквитарно распространенных заболеваний. Подавляющее большинство вирусов до сих пор мало контролируется существующими способами специфической и неспецифической профилактики и терапии.

Противовирусные препараты – вещества природного и/или синтетического происхождения, обладающие антивирусной активностью, представлены этиотропными средствами (противовирусные химиопрепараты – истинные химические соединения различных классов), патогенетическими лекарственными средствами, к которым относятся препараты неспецифического действия. Это **интерфероны, их индукторы, иммуномодулирующие препараты**.

Первооткрыватель интерферона А. Айзекс дал ему следующее определение: «интерферон – антивирусное вещество, образующееся в клетках в ответ на вирусную инфекцию. По-видимому, оно имеет белковую или полипептидную природу, отличается по антигенным свойствам от вируса и сообщает клетке резистентность, препятствующую размножению в ней различных вирусов».

В 1975-77 годах это определение было уточнено Феннером Ф. «интерфероны - это белки, кодируемые в геноме клетки и индуцируемые чужеродными нуклеиновыми кислотами. Они не токсичны для клеток, но способны подавлять размножение вирусов в клетках».

Сегодня мы уточняем определение интерферона. «Интерфероны относятся к цитокинам (медиаторам иммунитета). Представлены семейством белков, обладающих антивирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и другими видами активности, что позволяет отнести их к важнейшим факторам врожденного (естественного) иммунитета, полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия и гомеостатическим агентам» (Ф.И.Ершов, 2007).

«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 (врожденного) и адаптивного иммунитета». (Ф.И.Ершов).

С.С.Григорян (2007) считает, что индукторы интерферона можно рассматривать, как самостоятельный класс гетерогенных природных и син-

тетических соединений, которые способны «включать» систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов.

Под термином *«иммуномодуляторы»* понимают группу лекарственных средств, которые при приеме в терапевтических дозах восстанавливают функцию иммунной системы.

Иммуномодуляторы применяются в режиме монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий. Иммуностропные препараты необходимы при посещении районов эндемичных по инфекционным заболеваниям. Они необходимы в период сезонного подъема инфекционной заболеваемости, лицам, относящимся к категории «группы риска», в случае развития аутоиммунных заболеваний, при вирусных инфекциях.

Роль вирусов в патологии

Вирусы — автономные генетические структуры, способные функционировать и репродуцироваться в восприимчивых к ним клеткам, используя их генетический и белоксинтезирующий аппарат. Вирусы относятся к облигантным внутриклеточным паразитам. Основным условием для их существования является синтез вирусспецифических белков и формирование вирусного генома из материалов инфицированной клетки-хозяина.

Широко распространены вирусы гепатита, герпеса, иммунодефицита человека, гриппа и острых респираторных заболеваний человека (ОРЗ). Среди *всей* инфекционной патологии, с которой приходится встречаться врачу, 80% приходится на заболевания вирусной природы. Доказана роль вирусов в возникновении некоторых онкологических заболеваний, установлена связь вирусов герпеса с развитием атеросклероза сосудов.

Существует несколько гипотез происхождения вирусов. Вирусы — потомки ранних форм жизни, которые предшествовали появлению клеточных форм. Данная гипотеза основана на многообразии способов хранения генетической информации. Различают 7 типов строения ДНК и 5 типов строения РНК вирусов. Вирусы являются результатом регрессивной эволюции одноклеточных организмов. Вирусы произошли от определенных клеточных генов, которые приобрели способность покидать клетку, но сохранили способность относительно легко в нее возвращаться. Этой гипотезой, в частности, объясняется слабость и несвоевременность иммунного ответа организма человека на внедрение многих вирусов. Вирусы имеют ряд принципиальных отличий от других живых систем: малые размеры; простое строение вириона — геном, состоящий из ДНК или РНК, и капсид (белковая оболочка). Самое простое строение имеет вирус табачной мозаики: спирально

закрученная РНК и белковый чехол из одинаковых капсомеров (белковых молекул), формирующих палочковидную структуру вириона; отсутствие клеточного строения (нет цитоплазмы, клеточных мембран, рибосом); наличие у вириона только одного вида нуклеиновых кислот - ДНК или РНК, по этому принципу вирусы разделены на два подцарства. Способностью к интеграции собственного генома в геном клетки обладают ретровирусы (вирус иммунодефицита), содержат РНК за счет специального фермента вируса — РНК-зависимой-ДНК-полимеразы (обратной транскриптазы или ревертазы), на матрице вирионной РНК синтезируется однонитевая ДНК провируса. В дальнейшем происходит достраивание второй нити ДНК, фермент эндонуклеаза разрывает ДНК клетки и происходит интеграция ДНК вируса в геном клетки; среди ДНК-вирусов этой способностью обладает вирус гепатита В, вирусы герпеса и аденовирусы. При интеграции генома вируса может возникнуть инфекция и гибель клетки; интеграция генома у ДНК-вирусов происходит легче, чем у РНК-вирусов; другие внутриклеточные паразиты не способны к интеграции геномов (хламидии используют только энергию клетки, а риккетсии некоторые ферментативные системы клетки). Вирусы не могут существовать без клетки хозяина, так как репродукция возможна только в клетке хозяина.

Перед современной вирусологией стоит несколько глобальных проблем, которые обуславливают современное развитие этой науки.

1. Проблема ВИЧ инфекции и СПИДа.
2. Проблема вирусных гепатитов.
3. Герпетические инфекции.
4. Респираторные вирусы.

Человек сталкивается на протяжении своей жизни неоднократно с вирусными инфекциями, остаются неразрешенными проблемы диагностики, лечения и профилактики многих вирусных заболеваний. Размеры вирусов определяются косвенно на микрофотографиях, микрофльтрацией либо ультрацентрифугированием определяется и масса вирионов. Фотографирование осуществляется в электронном микроскопе. Биохимия вирусов хорошо изучена. В состав вириона входят белки - 70—80%; нуклеиновые кислоты - 4- 6% (РНК), 20—30% (ДНК-вирусы); липиды и углеводы в незначительных количествах.

Вирусные белки — полипептиды, которые состоят из обычных левовращающих аминокислот, отличаются лишь последовательностью. Белки вирусов выполняют следующие функции:

- защитную функцию - экранирование нуклеиновой кислоты вируса от УФО, химических факторов, нуклеаз (широко представлены в любых клетках);

- адресную функцию - проникновение вируса в чувствительную клетку. На поверхности клетки должны быть комплементарные рецепторы (по прикрепительным белкам вириона). В этом случае происходит адсорбция вируса на нужной клетке. В противном случае вирусы не выживали бы, т.к. они проникали бы в клетки, которые не поддерживают репродукцию. Клеточные рецепторы могут быть различной природы. Мы знаем для каждого вируса определенные чувствительные клетки: грипп - мерцательный эпителий носа и задней стенки глотки, для ВИЧ известно 5 типов чувствительных клеток: Т-клетки (хелперы), макрофаги, альвеолярные макрофаги, клетки нейроглии, клетки слизистой прямой кишки.

- регулирующую функцию выполняют внутриклеточные белки вирусов, ферменты, ферментные комплексы. У гриппа в подобный комплекс входит кислая и основная полимеразы. У ВИЧ — четыре фермента: РНК зависящая - ДНК-полимераза, интегразы, протеазы, эндонуклеаза. Эти комплексы содержатся в сердцевине вириона.

Процесс взаимодействия вирусов с чувствительной клеткой называется репродукцией. Выделяют раннюю и позднюю ее фазы. Ранняя фаза: адсорбция вириона на чувствительной клетке; проникновение в клетку (пенетрация); раздевание вириона. Начальные процессы адсорбции имеют неспецифический характер, в их основе может лежать электрическое взаимодействие положительно и отрицательно заряженных группировок на поверхности вируса и клетки. На адсорбцию влияет также рН, буферность среды, температура. При 4 °С адсорбция носит синхронный характер, с повышением температуры скорость адсорбции увеличивается, она приобретает асинхронный характер. Дальнейшее взаимодействие клеточных рецепторов и вирусных прикрепительных белков носит специфический характер. Вирусы используют рецепторы, предназначенные для проникновения в клетку необходимых для её жизнедеятельности веществ: гормонов, ферментов, факторов роста, других питательных веществ. Клеточные рецепторы имеют разную химическую природу. Так, для вируса гриппа и парагриппа рецепторами являются структуры, содержащие сиаловую (нейраминовую) кислоту. Проникновение (пенетрация) вирусов в клетку осуществляется за счёт двух механизмов, взаимодополняющих друг друга, путём виролексиса (эндоцитоза) и путём слияния вирусной и клеточной мембран. Термин виролексис означает, что вирион попадает в цитоплазму в результате инвагинации участка плазматической мембраны и образования вакуоли. Раздевание вируса происходит параллельно с его проникновением. В результате раздевания освобождается внутренний компонент вируса, способный вызвать инфекционный процесс. Раздевание вириона осуществляют ферменты клетки: липазы и протеазы. Раздевание сопровождается рядом характерных особен-

ностей: вирион теряет инфекционную активность, появляется чувствительность к нуклеазам, возникает устойчивость к нейтрализующему действию антител. Разделение вириона осуществляется постепенно, так, вирус гриппа вначале теряет липопротеиновую оболочку, на втором этапе удаляется М-белок и освобождается нуклеокапсид.

К настоящему времени открыто более 600 различных вирусов, возбудителей заболеваний человека, причем более половины из них распространены повсеместно. Некоторые вирусы (вирус краснухи, цитомегаловирус), поражая плод внутриутробно, вызывают у него пороки развития. Особую группу составляют так называемые медленные вирусные инфекции, инкубационный период которых может длиться годами и заканчиваться тяжелым поражением организма. Необходимо отметить увеличение удельного веса вирусной патологии человека. В связи с чем, Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007-2011 годы», утвержденная Правительством Российской Федерации (11 декабря 2006г. №1706-р), указывает, что *«приоритетами государственной политики в сфере здравоохранения является снижение заболеваемости населения социально значимыми заболеваниями, совершенствование методов профилактики, ранней диагностики, повышение эффективности лечения и реабилитации ...».*

Основные этапы взаимодействия вирусов с клетками

Первый этап - адсорбция вируса на клетке (взаимодействие гликопротеиновых рецепторов вируса с поверхностными рецепторами клеток и тканей организма).

Второй этап - пенетрация вируса (депротеинизация вириона и "разделение" нуклеопротеида).

Третий этап - внутриклеточный синтез вирусспецифических компонентов:

- транскрипция вирусных нуклеиновых кислот;
- трансляция вирусных белков;
- синтез ферментов.

Четвертый заключительный этап репликационного цикла:

- выход дочерних вирионов из клеток;
- нарушения макромолекулярного биосинтеза клеток, приводящих к подавлению синтеза РНК и ДНК;
- гибель инфицированной клетки-хозяина.

Опыт применения известных противовирусных средств показал их клиническую эффективность и необходимость разработки и создания новых отечественных лекарственных средств такого типа.

Глава 1

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Противовирусные препараты - соединения природного и/или синтетического происхождения, обладающие этиотропным действием (химиопрепараты) и применяемые для лечения и/или профилактики вирусных инфекций. Химиопрепараты избирательно подавляют репродукцию вирусов (без нарушения жизнедеятельности клеток). Это определяет сложность получения высокоэффективных противовирусных химиопрепаратов, так как внутриклеточный этап размножения вирусов связан с метаболизмом клеток, в которых вирусы паразитируют.

Противовирусные препараты должны эффективно подавлять репродукцию вируса; обладать низкой токсичностью; не оказывать отрицательного влияния на иммунитет.

В таблице 1.1. представлены способы контроля вирусных инфекций. Неспецифический тип контроля, обеспечиваемый препаратами неспецифического действия (интерфероны, их индукторы и иммуностропные препараты), является наиболее эффективным, его антивирусный спектр очень широкий, но длительность эффекта короткая. Специфический тип контроля обеспечивается вакцинацией против основных заболеваний, согласно национальному календарю прививок, его эффективность и длительность эффекта высокая, но спектр узкий. Химический тип контроля обеспечивается химиопрепаратами, антивирусный спектр которых узок.

Таблица 1.1.
Характеристика способов контроля вирусных инфекций

| Тип контроля | Препараты | Эффективность | Анти-вирусный спектр | Длительность эффекта |
|-----------------|----------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Специфический | Вакцины | Высокая | Узкий | Длительный |
| Неспецифический | ИФН, ИИ | От средней до высокой | Очень широкий | Короткий |
| «Химический» | Химиопрепараты | От низкой до средней | Узкий | Короткий |

Химиопрепараты являются средством этиотропной терапии инфекционных заболеваний, поэтому основным показателем их клинической пригодности служит химиотерапевтический индекс (отношение специфической эффективности к токсичности). К основным недостаткам противовирусных химиопрепаратов относится узкий спектр действия и формирование резистентных вирусных штаммов, что сводит на нет эффективность терапии.

Лекарственная устойчивость является результатом изменений наследственных свойств вирусов и развивается при многократном применении препаратов. В основе общих механизмов появления резистентных вариантов вирусов лежат процессы селекции резистентных мутантов. Необходимо отметить, что противовирусные препараты (в педиатрической практике) применяют строго по особым показаниям, что связано с их токсичностью, с избирательностью действия в отношении характера инфекции (например, ацикловир эффективен при герпес-вирусном энцефалите, менее активен при первичной инфекции и мало активен в отношении рецидивов герпеса).

Рекомендации FDA по клиническому применению противогриппозных препаратов

Применение препаратов с целью профилактики

Пациентам, относящимся к группам риска, вакцинированы в начале эпидемии (в течение 2 нед – для детей старше 9 лет и в течение 6 нед – для детей младше 9 лет).

Пациентам с иммунодефицитным балансом.

Невакцинированному медицинскому персоналу.

Вакцинированным пациентам, относящимся к группам риска, для обеспечения оптимальной профилактики заболевания.

Лечение пациентов необходимо проводить с момента появления первых симптомов гриппа.

Правила лечения вирусных инфекций

Использование оптимальных дозировок лекарственных средств.

Проведение полного курса терапии.

Применение препарата в оптимальные сроки заболевания.

Комбинированное применение противовирусных средств, обладающих различным механизмом действия.

Необходимость минимизирования риска появления резистентных штаммов.

Таблица 1.2.
 Преимущества и недостатки противовирусных химиопрепаратов
 (цит. по Э.Г.Десовой, 2008).

| Адамантаны | Ингибиторы нейраминидазы |
|--|---|
| Применяются для лечения и профилактики с 7 лет, а в виде сиропа «альгирем» с 1 года. Долгий период клинических наблюдений. Низкая стоимость препаратов | Эффективны в отношении вирусов типа А и В. Формирование резистентности ниже, чем у адамантанов (короткий период наблюдения). |
| Эффективность только в отношении гриппа типа А, резистентность и побочные эффекты | Высокая стоимость. Разрешен для профилактики с 12, а для лечения с 18 лет. Ограничено применение при хронических заболеваниях органов дыхания. Короткий период клинического наблюдения. Побочные эффекты. |

Описание основных противовирусных химиопрепаратов

Противогриппозные

Амантадин. Препарат действует на раннюю стадию репликации вирусов, проникших в клетку. Применение препарата у детей старше 1 года не вызывает каких-либо функциональных нарушений, ограничивающих его применение в этом возрасте. **Амантадин в капсулах** рекомендуется детям от 1 года до 9 – по 1,5 мг\кг каждые 12 часов, либо по 1,5-3 мг/кг каждые 8 часов или по 2,2-4,4 мг/кг каждые 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 150 мг. Детям от 9 до 12 лет по 100 мг каждые 12 часов. Детям массой тела меньше 45 кг рекомендуется назначать по 2,2-4,4 мг/кг каждые 12 часов.

Ремантадин. Блокирует места связывания вируса с поверхностью клеточной мембраны. С лечебной целью препарат эффективен при раннем назначении в первые 2 дня заболевания. Элиминация препаратов происходит путем почечной экскреции и биотрансформации в печени. Поэтому у больных с нарушением этих функций повторные приемы препаратов могут привести к кумуляции и сопровождаться возникновением нежелательных эффектов. Нежелательные эффекты ремантадина возникают при длительном применении, назначении высоких доз или при их кумуляции в организме. Препарат потенцирует эффекты эндогенного дофамина, преимущественно в ЦНС, вызывая у больного раздражительность, бессонницу.

Альгирем – новая лекарственная форма ремантадина, представляет собой полимерный препарат. Используется для лечения гриппа у детей в возрасте 1-3 лет. Альгирем, сохраняя противовирусную активность своего предшественника, малотоксичен и хорошо переносится. Подавление репродукции вируса гриппа альгиремом сопровождается индукцией интерферона как второго уровня защиты, что позволяет усилить химиотерапевтическое действие препарата и предотвратить развитие пневмонии. Альгирем проявляет активность в отношении вируса гриппа типа А и оказывает анитоксическое действие при ОРВИ и гриппе, вызванном вирусом типа В. Применение препарата приводит к сокращению длительности интоксикационного синдрома и катаральных явлений, уменьшению тяжести клинических проявлений, что позволяет рекомендовать его для применения у детей во время эпидемий гриппа в качестве средства профилактики и терапии.

Тамифлю (осельтамивир) – противовирусный препарат, относящийся к классу ингибиторов нейраминидазы. При подавлении нейраминидазы вирус не в состоянии покинуть клетку и погибает. В этой ситуации вирус не способен распространяться в другие клетки организма и инфицировать их. Одним из недостатков препарата, как показали клинические исследования, является необходимость его раннего применения. Профилактический прием препарата и раннее лечение, когда диагноз еще не установлен, компрометируется побочными эффектами препарата: тошнота (15%); диарея (9.5%), отит (8.7%), боли в животе (4.7%). Более, чем в 1% случаев встречаются пневмонии, бронхиты, синуситы. Анализ эффективности препарата показал, что его применение уменьшает длительность и тяжесть заболевания, что проявляется в уменьшении продолжительности инфекции на 1.5-2 дня, снижении температуры тела в первые 24 часа, сокращении продолжительности кашля и миалгического синдрома. У 16-18% лиц, получавших препарат, выделены осельтамивир-резистентные штаммы вируса гриппа. Показанием к назначению препарата является верифицированный грипп типа А и В. У детей препарат применяется, начиная с 12 лет¹.

Побочное действие. Тошнота и рвота, диарея, диспепсия, боли в животе. Может быть головокружение, головная боль, кашель, нарушения сна, слабость, а также боли различной локализации, ринорея. Реже наблюдаются носовые кровотечения, нарушения слуха, конъюнктивит, кожная сыпь.

Недавно фирма «Biota» сообщила о новом ингибиторе нейраминидазы, названном «FLUNET». Препарат представляет собой димеризованный занамивир пролонгированного действия. Предположительно использова-

¹ Э.Г.Деева Грипп. На пороге пандемии.-М.,-2008.-С.104-108.

ние препарата для профилактики гриппозной инфекции – 1 доза в неделю, а для лечения гриппа – 1 доза в день. Получены данные и о клинической эффективности препарата не только в отношении вирусов гриппа типа А и В, но и против вирусов, вызывающих ОРВИ.

Появилось сообщение о новом противовирусном продукте «*перамивир*» – это внутривенный противовирусный препарат, клинические исследования которого проводятся, препарат может открыть новую веху в лечении тяжелых форм гриппозной инфекции.

Арбидол. Позиционируется как противовирусный препарат – установлено стабилизирующее действие на клеточную мембрану, что предотвращает проникновение вируса в клетку, но он недостаточно изучен в отношении молекулярных механизмов действия. Арбидол оказывает ингибирующее действие на вирус гриппа А и В, стимулирует фагоцитоз и антителообразование. Арбидол ингибирует слияние липидной оболочки вирусов гриппа с мембранами эпителиальных клеток, препятствуя проникновению вирусов в клетку, обладает иммунотропным (стимулирует фагоцитоз и антителообразование) и антиоксидантным действием. Описана многофакторность препарата – иммуномодулятор, индукция интерферона, активация фагоцитоза, защита клетки от воздействия перекисных соединений. Препарат применяется в детской практике у детей старше 2-х лет. Препарат способен предотвратить тяжелое течение гриппа, сократить длительность течения гриппозной инфекции (на 2-2.6 дня), снизить частоту осложнений и обострений хронических заболеваний.

Противогерпетические

Ацикловир (зовиракс). Под действием тимидинкиназы вируса простого герпеса и вируса герпес-зостер ацикловир превращается в нуклеотид монофосфат. Затем, под влиянием гуанилаткиназы, превращается в дифосфат, и далее под действием клеточных ферментов – в трифосфат. В таком виде ацикловир подавляет репликацию вирусной ДНК, встраиваясь в растущие цепи ДНК, блокируя рост цепи ДНК. У детей, получавших дозы до 3000 мг на 1 м² поверхности тела в сутки и 80 мг/кг в сутки токсического действия препарата не выявлено. Ацикловир в капсулах назначают при ветряной оспе детям от 2-х до 12-ти лет внутрь, по 20 мг/кг, до 800 мг на прием, 4 раза в сутки в течение 5 дней. Лечение следует начинать при появлении самых ранних симптомов заболевания. Ацикловира натриевая соль. Детям до 12 лет назначается в дозе по 250-500 мг/м² каждые 8 часов в течение 5-10 дней в зависимости от тяжести состояния. Вводят препарат с постоянной скоростью в течение 1 часа. Детям 12-ти лет и старше применяют дозы для взрослых.

Ганцикловир (Цимевен). Действуя как субстрат и встраиваясь в ДНК, ганцикловир конкурентно ингибирует ДНК-полимеразу, подавляя синтез ДНК, ингибируя ее. В настоящее время информация об использовании ганцикловира у детей ограничена, особенно в возрасте до 12 лет. Побочные эффекты у детей сходны с таковыми у взрослых, гранулоцитопения (17 %) и тромбоцитопения (10%).

Валацикловир (валтрекс). Представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. По клинической эффективности на 25-40% превосходит ацикловир. Его применение в дозе 500 мг 2 раза в день эквивалентно приему ацикловира 5 раз в день в дозе 200 мг, позволяя сократить кратность приема с 5 до 1-2 раз в сутки.

Фамцикловир, Фамвир. Препарат близок по клинической эффективности к валацикловиру. Оба препарата имеют различия в тропности к ферментам герпесвирусов, что образует потенциал их комбинирования при герпесвирусной инфекции. Препарат имеет похожий, но не аналогичный ацикловиру спектр действия, включающий вирус ветряной оспы, простого герпеса (лабиального и генитального) и даже вирус гепатита В. Биодоступность составляет 77%, что выше, чем у ацикловира (22%), и валацикловира (57%). Резистентность к валацикловиру и фамцикловиру встречается крайне редко, но в случае ее развития возможно применение ганцикловира (цимевена), фоскарнета, циклофоваира или местно трифлуридина.

Сегодня на второй план отошли применяемые при герпесе вирулицидные средства – *бонафтон, аллизарин, флакозид, хелипин, флюреналь*. В последнее время появилось новое поколение лекарственных средств, способных занять одно из ведущих мест в комплексной противовоспалительной терапии, индукторы интерферона (*циклоферон, амиксин, ридостин*). Эти препараты сочетают этиотропный и иммуномодулирующий эффекты.

Ведутся исследования по применению пероральных форм *ганцикловира, лобукавира, ISIS 2922 и цидофовира* для подавления ЦМВ-инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом, *n-доконазола* при ВПГ-инфекции, а *сидофовира* – при ВПГ – и цитомегаловирусной инфекциях.

Терапия герпесвирусной инфекции продолжает оставаться в центре внимания врачей не только инфекционистов, педиатров, но и дерматовенерологов, акушергинекологов, врачей общей практики. Это связано с увеличением количества больных с данной нозологией, тяжестью течения инфекции, развитием осложнений и инвалидизации пациентов. Стоимость лечения герпеса на сегодняшний день остается высокой. В связи с этим продолжается поиск и разработка новых противогерпетических препаратов и разработка новых схем лечения, не только в России, но и странах

СНГ. Препараты должны быть безопасны, доступны по цене, обладать высокой фармакотерапевтической активностью.

Новый противовирусный препарат «*протефлазид*», ориентирован для лечения герпесвирусных инфекций (вирус герпеса 1-2 типов, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус и вирусы герпеса 6-8 типов). «Протефлазид» - комплексное соединение протеинов и флавоноидов в гликозидированной форме. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации (№ЛСР-001432/07-09.07.2007). Лекарственная форма – экстракт спиртовой жидкий темно-зеленого цвета со своеобразным запахом. Активным компонентом препарата являются флавоноиды.

Таблица 1.3.
Дозы протефлазида для детей

| Возраст | Доза |
|----------------------|--|
| Дети 1-го года жизни | 1 капля /сутки |
| Дети от 2-х до 6 лет | 4-8 капель/сутки |
| Дети от 7 до 12 лет | 8-12 капель/сутки |
| Старше 12 лет | Взрослая доза- от 15 капель 2 раза в день |

Препарат обладает противовирусным действием, подавляет вирус-специфические ферменты (тимидинкиназу и ДНК-полимеразу) в инфицированных клетках, блокирует репликацию вирусных белков и препятствует размножению вирусов.

Кроме этого, в рекомендациях для врачей² описано иммунокорригирующее, апоптозмодулирующее действие, установлен церебропротекторный, антиоксидантный и дезинтоксикационный эффекты препарата.

При тяжелом течении целесообразно сочетать препарат с ацикловиром, эффект препарата усиливается при введении в зоны паравертебральных ганглиев анальгетиков, глюкокортикоидов и лазерной терапии на зоны поражения. Этиопатогенетический эффект потенцируется применением ультрафиолетового облучения крови (УФОК) 10-12 сеансов. В.Г.Родионовым с соавт. предложено сочетание *протефлазида и циклоферона* у больных с герпесвирусной инфекцией. Отмечено уменьшение интенсивности, сокращение длительности высыпаний. Наблюдается повышение резистентности к инфекциям, увеличивается длительность межрецидивного периода, при этом не описано возникновения резистентных штаммов вируса.

² Клиническое применение протефлазида при герпесвирусных заболеваниях. Рекомендации для врачей./ Под редакцией профессора А.А.Руденко.-Киев.-2004г.

Антиретровирусные

Диданозин (Видекс) ингибирует ДНК-полимеразу (обратная транскриптаза) ВИЧ. Диданозин хорошо переносится и вызывает улучшение психоневрологического статуса, иммунологических показателей, положительные сдвиги в уровне антигена р24, а также увеличивает массу тела ребенка. Основным побочным эффектом у детей является панкреатит, развивающийся при дозах выше 300 мг/м^2 в сутки. Примерно у 7% детей, получавших диданозин, в дозах выше 300 мг/м^2 отмечалась депигментация сетчатки. Каждые 3-6 месяцев у детей следует проводить расширенную офтальмоскопию для предупреждения развития депигментации сетчатки. При обнаружении изменений сетчатки следует повторно обследовать больного для оценки степени прогрессирования процесса и решении вопроса об отмене диданозина. Диданозин назначается больным с площадью поверхности тела до $0,4 \text{ м}^2$ - по 25 мг каждые 8-12 часов, до $0,5-0,7 \text{ м}^2$ - по 50 мг каждые 8-12 часов, до $0,8-1,0 \text{ м}^2$ - по 75 мг каждые 8-12 часов, до $1,1-1,4 \text{ м}^2$ - по 100 мг каждые 8-12 часов.

Ламивудин ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ, ингибирует репликацию вируса гепатита В, препятствует проявлению активности обратной транскриптазы. Наиболее распространенными побочными реакциями терапии ламивудином следует считать панкреатит (14%), парестезии и периферические невралгии (13%), а также повышение активности сывороточных трансаминаз (3%) более, чем в 10 раз. Абсолютная биодоступность ламивудина у детей до 16 лет составляет 66-68%, тогда как у взрослых и подростков она равна 86%. Механизм такого снижения биодоступности неизвестен. Дозы для детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет внутрь от 4 мг/кг до 150 мг 2 раза в сутки; в комбинации с зидовудином в дозе 180 мг/м^2 каждые 6 часов.

Зальцитабин (Хивид) конкурирует с природными субстратами за образование провирусной ДНК с помощью обратной транскриптазы, подавляя репликацию вируса. У детей от 6 месяцев до 12 лет зальцитабин применяют в качестве средства монотерапии и в комбинации с зидовудином. Зальцитабин хорошо переносится и вызывает клиническое улучшение, а также улучшение иммунологических и вирусологических показателей. Дозы препарата составляют 0,005 и 0,01 мг/кг каждые 8 часов.

Зидовудин (Азидотимидин, Тимазид, Ретровир) ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ и подавляет ДНК-полимеразу. Зидовудин активен в отношении вируса гепатита В и вируса Эпштейна-Барр *in vitro*. Зидовудин разрешено применять у детей в возрасте от 3 месяцев и старше. У детей при числе CD4-лимфоцитов $500 \text{ в } 1 \text{ мм}^3$, зидовудин положительно влияет на динамику психоневрологического статуса, улучшает иммунологические показатели, наблюдаются положительные сдвиги в уровне антигена р24, а также

увеличивается масса тела ребенка. Побочные реакции зидовудина у детей, включая гематологические эффекты, аналогичны таковым у взрослых.

Зидовудин, капсулы препарат назначают внутрь, по 100 мг каждые 4 часа (600 мг в сутки). При бессимптомной форме ВИЧ-инфекции доза препарата составляет 100 мг каждые 4 часа (500 мг в сутки). Зидовудин применяют и в дозах по 200 мг каждые 8 часов. В комбинации с зальцитабином доза составляет 200 мг зидовудина + 0,75 мг зальцитабина каждые 8 часов. С 14-й недели беременности и до начала родов препарат назначают по 100 мг 5 раз в сутки. Дети от 3 месяцев до 12 лет получают препарат по 90-180 мг/м² каждые 6 часов. Детям 13 лет и старше доза препарата составляет не более 200 мг каждые 6 часов. Больным детям с гранулоцитопенией может потребоваться снижение дозы до 120 мг/м² каждые 6 часов. Зидовудин в сиропе назначается внутрь, по 2 мг/кг каждые 6 часов, начиная с первых 12 часов после рождения и продолжая в течение первых 6 недель жизни.

Калетра (лопинавир/ритонавир) капсулы, (лопинавир/ритонавир) раствор для перорального применения. Калетра – сочетание лопинавира и ритонавира. Лопинавир – ингибитор ВИЧ-протеазы. Входящий в состав калетры ритонавир ингибирует СУРЗА-опосредованный метаболизм лопинавира, обеспечивая повышение плазменной концентрации лопинавира. Лопинавир, ингибитор ВИЧ-протеазы, предотвращает расщепление белка Gag-Pol, что приводит к продукции незрелых не инфекционных вирусных частиц. Резистентность к калетре появляется у больных, леченных ранее другими ингибиторами протеазы. У больных имелись как минимум 4 мутации, связанные с резистентностью к ингибиторам протеазы, до назначения калетры. В настоящее время недостаточно данных для идентификации мутационного фона, связанного с лопинавиром, в изолятах от больных, получающих калетру. Сейчас данный вопрос исследуется. Лопинавир подвергается оксидативному метаболизму, метаболизируется цитохромом P450, почти исключительно ферментом СУРЗА. Ритонавир является мощным ингибитором последнего, увеличивая плазменную концентрацию лопинавира. Концентрация лопинавира снижается при неоднократном применении, стабилизируясь приблизительно после 10-16 дня. Прием калетры 400/100 мг дважды в день ВИЧ-инфицированными и HCV-коинфицированными больными с печеночной недостаточностью легкой – средней степени тяжести привел к 30% росту AUC (площадь под кривой концентрации) и 20% росту C_{\max} (пиковая концентрация в плазме), по сравнению с ВИЧ-инфицированными больными с нормальной функцией печени. Назначение калетры больным с печеночной патологией требует осторожности. Возможно назначение калетры в виде 6 капсул или 10 мл раствора (800/200 мг) один раз в день в комбинации с другими антиретровирусными препаратами больным, кото-

рые не получали АРВ-терапии в прошлом. Дети от 6 месяцев до 12 лет могут принимать калетру, доза рассчитывается в зависимости от массы ребенка. Калетру не следует принимать со следующими препаратами: дигидроэрготамином, эргоновином, эрготамином, метилэргновином, триазололом, астемизолом, пимозидом, цизапридом, терфенадином, мидазоламом, рифампицином. Наиболее частыми побочными эффектами являются боли в животе, расстройства стула, диарея, слабость, головная боль и тошнота. У детей может появляться кожная сыпь. У больных хроническими гепатитами В и С может возникать обострение заболевания, возможен панкреатит. У больных значительно повышается уровень триглицеридов и холестерина. Возможно обострение сахарного диабета и гипергликемия, метаболические нарушения, включая перераспределение жировой клетчатки. Влияние приема калетры на беременность не изучено. Прием калетры несовместим с кормлением грудью.

Рибавирин. Препарат, вошедший в «золотой стандарт» лечения хронического гепатита С обладает вирусостатическим эффектом. Препарат не влияет на прикрепление вируса, проникновение его в клетку или декапсидацию и не индуцирует продукцию интерферона в клетках. Рибавирин действует как конкурентный ингибитор клеточных ферментов, быстро проникает в инфицированные вирусом клетки, где легко фосфорилируется аденозинкиназой до моно-, ди- и трифосфатного метаболитов. Рибавирин в виде раствора для ингаляций применяют для лечения РСВ-инфекций у детей. Обычная доза для детей с помощью модели SPAG-2 аппарата SPAG фирмы Viratek, в котором используется рибавирин в концентрации 20 мг/мл в резервуаре, 12-18 часов в сутки в течение не менее 3 дней и максимально до 7 дней. При пневмонии и других инфекциях, вызываемых РСВ, применяют разные режимы дозирования, включая непрерывное использование аэрозоля в течение 3—6 часов и по 4 часа 3 раза в сутки в течение 3 дней. Обычная доза препарата для детей 6-9 лет внутрь, по 400 мг каждые 6 ч в течение 7-10 дней.

Использование **вирамуна** в программах по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку должно рассматриваться, среди других аспектов, в контексте местной политики в области здравоохранения и рекомендаций ВОЗ по использованию невирапина, активного ингредиента **вирамуна**. Препарат выпускается в таблетках 200 мг и суспензии для перорального применения 50 мг/5 мл (10 мг/мл) Режим дозирования препарата: 1 таблетка назначается матери как можно скорее после начала схваток, предпочтительно более чем за 2 часа до родов. Суспензия детям назначается в дозе 2 мг/кг веса внутрь в течение 24 часов после рождения. В случаях невозможности рассчитать дозу препарата на основе массы тела ребенка, назначается фиксированная доза 0,6 мл, что приблизительно равно дозе для новорожденного со средней

массой тела. Если мать получила дозу вируса менее чем за 2 часа до родов, то ребенок должен получить одну дозу вируса 2 мг/кг немедленно после родов и вторую дозу 2 мг/кг в течение 24-72 часов после первой дозы.

Инвироза 500 для детей старше 16 лет - новый таблетированный с пленочным покрытием препарат, содержащий 500 мг сакинавира, всегда применяемый в сочетании с низкой дозой ритонавира. Рекомендованная дозировка инвирозы составляет 1000 мг (2x500 мг таблетки с пленочным покрытием) дважды в день с ритонавиром 100 мг дважды в день в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Таблетки инвирозы должны приниматься одновременно с ритонавиром, в течение 2 часов после еды.

Противопоказания. Гиперчувствительность к сакинавиру, ритонавиру или любому из составляющих. Больные с тяжелой печеночной недостаточностью. Инвирозу/ритонавир нельзя сочетать с терфенадином, астемизолом, пимозидом, цизапридом, амиодароном, пропafenоном, флекаинидом, мидазоламом, триазоламом, симвастатином, ловастатином и алкалоидами спорыньи. Инвирозу нельзя принимать в качестве единственного ингибитора протеазы, ее следует принимать только в сочетании с ритонавиром. Необходима осторожность в применении у больных с тяжелой почечной и умеренной печеночной недостаточностью, у больных гепатитами В, С и циррозом. Безопасность и эффективность не исследованы у больных ВИЧ младше 16 лет и у больных с хронической диареей и мальабсорбцией. Особая осторожность в применении у больных с гемофилией типа А и В, у которых отмечается увеличение риска кровотечений (включая спонтанные кожные гематомы, гемартрозы). У больных сахарным диабетом, получающих ингибиторы протеазы, отмечается усиление симптоматики и гипергликемия. Комбинированная антиретровирусная терапия, включая схемы с применением ингибиторов протеазы, приводит у некоторых больных к перераспределению жировой клетчатки, включающему уменьшение периферической подкожной жировой ткани, увеличению внутрибрюшной клетчатки, гипертрофии молочных желез и дорзоцервикальному накоплению жировой ткани. Ингибиторы протеазы также приводят к метаболическим нарушениям, включающим гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, резистентность к инсулину, гипергликемию и гиперлактемию. Данные о безопасности применения инвирозы у беременных отсутствуют. Кормление грудью следует прекратить до назначения сакинавира. Наиболее частыми побочными реакциями среди больных, получавших инвирозу в качестве монотерапии, были диарея, дискомфорт в животе и тошнота. Побочные реакции описаны в 10% случаев, в виде головной боли, периферической нейропатии, онемении конечностей, парестезии, головокружения, изъязвлений слизистой оболочек щек. Может быть рвота, сыпь, кожный зуд, слабость, астения, лихорадка.

Фузеон – новый антиретровирусный препарат именуемой «ингибитор фузии». Ингибиторы фузии действуют вне клетки посредством блокирования фузии ВИЧ-1 с CD4-лимфоцитами. Фузеон обладает хорошей переносимостью и безопасностью, как у взрослых, так и у детей. Фузеон вводится подкожно в дозе 90 мг два раза в день, значительно улучшает прогноз у ВИЧ-инфицированных больных с опытом длительного лечения. Фузеон – пептид, который может разрушаться ферментами желудочно-кишечного тракта. Поэтому пероральное применение этого препарата невозможно. Фармакокинетические свойства, а также данные по эффективности и безопасности, свидетельствуют о необходимости применения в дозе 90 мг дважды в день. Фузеон имеет низкий потенциал межлекарственного взаимодействия из-за отсутствия значительного проникновения внутрь клетки и, вследствие этого, минимального метаболизма цитохромом P450. Фармакокинетические свойства обосновывают применение Фузеона у детей возрастом 6-16 лет в рекомендованной дозе 2 мг/кг дважды в день (максимальная доза 90 мг). Вирусы, претерпевшие мутации и имеющие высокую резистентность к НИОТ, ННИОТ и ИП, остаются полностью чувствительными к фузеону, что связано с механизмом действия, отличным от АРВ-препаратов.

Клинический эффект Фузеона. Ингибиторы фузии способны вызывать выраженную вирусную супрессию. Педиатрические исследования показали, что у большинства детей (71%) достигается длительное снижение вирусной нагрузки до $>1 \log_{10}$ копий/мл свыше 24 недель. Успех применения фузеона наибольший в случае раннего включения его в схему лечения, когда у больного еще сохраняется активность АРВ-препаратов, а иммунодефицит не такой тяжелый. Результаты комбинированного анализа исследований подтвердили безопасность и переносимость Фузеона свыше 48 недель применения и показали, что добавление фузеона к терапии сочетается со снижением уровня наиболее распространенных осложнений АРВ-терапии, особенно со стороны ЖКТ. Предикторами успеха применения фузеона является: исходный уровень $CD4 \geq 100$ клеток/ mm^3 . Исходная вирусная нагрузка < 100000 копий/мл. Предыдущий опыт применения не более 10 АРВ-препаратов. Включение в схему двух и более активных АРВ-препаратов. Длительный терапевтический успех применения фузеона может усиливаться при учете факторов, включающих использование тестов на резистентность для подбора активной комбинации препаратов, использование прогностических факторов для помощи в оценке оптимального времени начала лечения, а также обеспечение осведомленности и поддержки больного для поощрения его приверженности к длительной терапии.

Глава 2

СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ

Клинические исследования по изучению терапевтической эффективности ряда средств, применяемых в качестве патогенетической и симптоматической терапии гриппа и ОРВИ, проводились в НИИ гриппа РАМН под руководством академика О.И.Киселева [Э.Г.Деева, 2008; О.И.Киселев, В.П.Дринецкий, Л.В.Осидак (2004-2007гг.)]. Эти препараты (табл.2.1.) применяют в соответствии с развивающейся симптоматикой респираторной инфекции.

*Таблица 2.1.
Отечественные комбинированные препараты для лечения гриппа и ОРВИ*

| Название препарата/ производитель | Состав препарата |
|---------------------------------------|--|
| Гриппоцид / ОАО «Красная звезда» | Парацетамол - 200 мг, кофеин - 25 мг, хлорфенирамин - 2.5 мг, аскорбиновая кислота - 150 мг |
| Гриппустор-М / ОАО «Монфарм» | Парацетамол - 200 мг, кофеин - 25 мг, хлорфенирамин - 25 мг, аскорбиновая кислота - 150 мг |
| Парафлекс / ОАО «Луганский ХФЗ» | Парацетамол-500мг, фенирамин -20 мг, фенилэфрин - 10 мг, аскорбиновая кислота - 50 мг |
| Лугаколд-ЛХФЗ/ « ОАОЛуганский ХФЗ» | Парацетамол - 750 мг, фенилэфрин - 10 мг, аскорбиновая кислота - 300 мг, рутин - 60мг |
| Антигриппин-АНВИ/ НПО «Антивирал» | Капсула А: ацетилсалициловая кислота - 250 мг; аскорбиновая кислота - 300 мг; рутин - 20 мг Капсула Б: аналгин - 250 мг, димедрол - 20 мг, кальция глюконат - 100мг |

- жаропонижающие и обезболивающие средства (парацетамол и др.);
- средства для лечения ринита: системные (фенилэфрин и др.) и местные (ксилотетазолин и др.);

- противокашлевые и отхаркивающие средства, бронхолитические препараты (декстрометорфан, терпингидрат и др.);
- антигистаминные препараты (супрастин, димедрол и др.);
- средства, повышающие сопротивляемость организма (витамины и их аналоги).

Из комбинированных препаратов импортного производства на фармацевтическом рынке представлены - *колдрекс, фервекс, ТераФлю, гриппостал, нурофен, антигриппин, колдакт Флю плюс, анаколд*³.

Фармакологическая характеристика средств, включаемых в состав комбинированных препаратов

Парацетамол оказывает анальгезирующее и жаропонижающее действие, обусловленное влиянием на центры терморегуляции в гипоталамусе. Обладает слабовыраженным противовоспалительным действием, за счет способности ингибировать синтез простагландинов.

Фенилэфрин устраняет отек и гиперемию слизистой оболочки дыхательных путей, уменьшает ринорею, чиханье, насморк, слезотечение, нормализует носовое дыхание, блокирует высвобождение гистамина и серотонина из тучных клеток.

Хлорфенирамин препятствует действию медиатора аллергии – гистамина, уменьшает отечность слизистой оболочки и конъюнктивы глаз, снижает проницаемость капилляров, предотвращает бронхоспазм, мягко подавляет кашель.

Декстрометорфан оказывает выраженное противокашлевое действие, устраняя сухой раздражающий кашель.

Гвайфенезин стимулирует секрецию и отхождение мокроты, снижает ее вязкость.

Кислота аскорбиновая регулирует окислительно-восстановительные процессы, углеводный обмен, нормализует проницаемость капилляров. Оказывает умеренное антиоксидантное действие.

Жаропонижающие препараты

Необходимо помнить, что доказана опасность для детей ряда жаропонижающих препаратов. У детей не применяются *амидопирин, антипирин, фенацетин, аспирин, анальгин, салициламид*. У детей в качестве жаропонижающих используются только *парацетамол* и *ибупрофен*, а также литическая смесь (раствор *аминазина* и *пипольфена* или, что менее желательно, аминазина и анальгина).

³ Более подробно см. Грипп. На пороге пандемии / Деева Э.Г.-М., 2008.

Средства, применяемые при лечении ринита

Сосудосуживающие капли (*ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин, навизин, длянос, отривин, галазолин, санорин, виброцил*); назальные сосудосуживающие спреи (*фервекс-спрей от насморка, назол, длянос, виброцил*). Препараты для приема внутрь, уменьшающие секрецию слизистой оболочки носа (*ринопронт-капсулы, ринопронт-сироп, клариназе, фервекс для детей*).

Противокашлевые и отхаркивающие средства

Терапевтический эффект противокашлевых средств достигается путем снижения чувствительности рецепторов трахеобронхиального дерева или в результате угнетения кашлевого центра продолговатого мозга. Показаниями к их применению является сухой, раздражающий, непродуктивный и мучительный кашель при гриппе и ОРЗ, и других заболеваниях верхних дыхательных путей. Из наркотических препаратов используют кодеин или комбинированный препарат *кодипронт* (кодеин+фенилтолоксамин). Из ненаркотических препаратов центрального действия следует назвать *синекод* (*бутамират*), *глауент* (*глауцина гидрохлорид*), *седотуссин* (*нентоксиверин*), *фервекс* от сухого кашля, а также препараты периферического действия *либексин, левопронт* (*леводропропиз*), *гелицидин* и противокашлевые комбинированные препараты – *туссин плюс* (*декстрометорфан+гвайфенезин*), *стоптуссин* (*бутамират+гвайфенезин*), *бронхолитин*. Отхаркивающие средства представлены следующими препаратами: *бронхикум эликсир, бронхолитин, гексанневмин, глицерам, грудной эликсир, доктор Мом, колдрекс, ликорин, мукалтин, пектусин, пертуссин, термопсин, туссин*.

Муколитические средства можно назначать внутрь, в виде ингаляций или интратрахеально. Это *нульмозим, ацетилицистеин* (*АЦЦ, мукобене, мукодин, экзомюк*), *месна* (*мистарбон*), *карбоцистеин* (*бронкатар, мукодин, мукопронт, флювик*); из муколитических препаратов с отхаркивающим эффектом хорошо зарекомендовали себя *бромгексин, бизолвон, броксин, сольвин, флегамин, фулпен, амброксол* (*амбробене, амброгексал, амбролан, амбросан, лазолван*).

Из бронхолитических средств используются *сальбутамол* (*вентолин*), *тербуталин* (*бриканил*), *фенотерол* (*беротек*), *беродуал, орципреналин* (*алупент*), *астмопент*.

Противовоспалительные препараты.

Накоплен позитивный опыт использования нового нестероидного противовоспалительного препарата *эреспал* (*фенспирид*) с тропностью к слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

Перечень антигистаминных препаратов включает *супрастин*, *диазолин*, *фенкарол*, *перитол*, *тавегил*, *klarитин*, *фенистил*, *зиртек*, *семпрекс*.

Следует упомянуть комбинированный отечественный препарат – *антигриппин* (ЗАО “Антивирал”, Санкт-Петербург), представляющий собой сбалансированную смесь ацетилсалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты, рутина, метамизола, дифенгидрамина, кальция глюконата. *Анальгин* (нередко входящий в состав антигриппина) запрещен в США и Европейских странах, поскольку вызывает агранулоцитоз, представляя реальную угрозу для пациентов с осложненным гриппом, так как респираторные вирусы вызывают подавление иммунитета, связанное с лейкопенией (Киселев О.И., 2004).

Группа вирулицидных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ⁴

Вирулицидные средства в основном применяются при лечении герпетических и аденовирусных поражений глаз, но некоторые препараты этой группы изучены в отношении гриппозной инфекции. Напомним о них:

Оксалин - производное нафталина. Многие годы препарат использовался в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе. Местное применение *оксалина* не влияет на продолжительность лихорадки и интоксикации, но сокращает длительность насморка и уменьшает экссудацию, улучшая носовое дыхание. Регулярное применение оксалиновой мази (2 раза в день в течение 20 дней) приводило к легкому течению заболевания и уменьшало продолжительность температурной реакции. *Флореналь*, *теброфен* являются вирулицидными препаратами широкого спектра действия. Наиболее эффективно проявили себя в отношении вируса герпеса и аденовируса. *Флореналь* и *теброфен* при гриппозной инфекции купируют катаральный синдром. Учитывая облегчение состояния больных при применении указанных вирулицидных средств (купирование катарального синдрома, сокращение длительности насморка) можно их рекомендовать в качестве симптоматических средств.

Очевидно и преимущество местного применения препаратов в виде мази при профилактике и лечении ОРВИ. Учитывая, что входными воротами для вирусов и первой линией обороны организма в ответ на внедрение в него вируса являются слизистые оболочки верхних дыхательных

⁴ Подробнее см. Антивирусные средства в педиатрии / Ершов Ф.И., Романцов М.Г.-М., 2005.

путей, то разработка и применение указанных лекарственных форм (мази) – оправданное направление в детской клинической практике респираторных инфекций. Весьма перспективно использование препаратов в виде спреев, капель. В качестве одного из безопасных и перспективных лекарственных препаратов для местного применения можно предложить использование **5% линимента циклоферона**.

НИИ гриппа РАМН не рекомендует обеспечение инфекционной безопасности страны за счет импортных средств, особенно тех из них, для которых нет длительного и широкого применения в условиях эпидемий. Рекомендации по применению адамантсодержащих препаратов должны уточняться в зависимости от данных по изоляции ремантадинрезистентных вирусов гриппа в преэпидемический период (Э.Г.Деева, 2008).

Использование антибиотиков в терапии гриппа и ОРВИ

Вопрос о назначении антибиотиков при вирусных и, в частности, респираторных инфекциях и гриппе остается спорным. Известно, что антибиотики показаны и эффективны только при бактериальных инфекциях. При неосложненных формах респираторных инфекций антибиотики не назначают, поскольку они повышают риск возникновения побочных эффектов и способствуют распространению лекарственной устойчивости (Страчунский Л.С., с соавт., 2000).

Таблица 2.2.
Признаки вероятной бактериальной инфекции

| Признак/симптом | Вероятная инфекция | Подтверждение |
|---|----------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | 2 | 3 |
| Длительность заболевания и лихорадки более 4-5 дней | Вторичная бактериальная инфекция | В зависимости от симптомов |
| Боль в горле, налеты на миндалинах | Стрептококковая ангина | Микробиологическое исследование мазка |
| Увеличение лимфатических узлов | Лимфаденит | Посев из зева |
| Боль в ухе | Отит | Отоскопия |

| 1 | 2 | 3 |
|--|--|--|
| Заложенность носа более 2 недель | Синусит | Рентгенография, УЗИ придаточных пазух носа |
| Одышка, хрипы при аускультации, токсикоз | Пневмония | Рентгенография грудной клетки |
| Тяжелый токсикоз | Сепсис, пневмония | Госпитализация, обследование |
| Лейкоцитоз, повышение СОЭ | Бактериальная инфекция (пневмония, инфекция мочевыводящих путей и др). | Рентгенография, анализ мочи, крови, обследование |

Таблица 2.3.

Основные бактериальные возбудители инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов у детей

| Нозологическая форма | Основные возбудители бактериального воспаления |
|--|---|
| Фарингит | Streptococcus pyogenes |
| Ангина | Streptococcus pyogenes |
| Острый гнойный средний отит | Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Staphylococcus aureus Klebsiella pneumoniae |
| Синусит | Streptococcus pneumoniae Haemophilus Influenzae Moraxella catarrhalis Staphylococcus aureus Klebsiella pneumoniae |
| Ларинготрахеит Трахеит Трахеобронхит Бронхит Бронхопневмония | Streptococcus pneumoniae Haemophilus Influenzae |

Местная антибактериальная терапия способствует профилактике бактериальных осложнений ОРВИ без риска развития бактериальной устойчивости и системных побочных эффектов. Местное назначение антибактериальных препаратов показано лицам с хроническими заболеваниями (синуситы, риниты, отиты). Системная антибактериальная терапия показана только при наличии бактериальных осложнений и при развитии определенной симптоматики. Следует отметить, что гриппозная инфекция опасна своими осложнениями, поэтому настороженность врачей при лечении больных гриппом чрезвычайно важна.

Препараты с антиоксидантной направленностью⁵

Клиническая картина гриппозной инфекции варьирует от возраста ребенка, состояния иммунной системы, серотипа вируса. Тяжесть гриппозной инфекции определяется длительностью и выраженностью интоксикационного синдрома, который наблюдается при типичном и неосложненном течении гриппа. При среднетяжелых и тяжелых формах гриппозной инфекции наблюдается выраженная интоксикация, при осложненных формах инфекции развивается нейротоксикоз, острая циркуляторная недостаточность, развивающаяся при инфекционно-токсическом шоке (Малый В.П., 2007). Ведущее место (по экстренности воздействия) для коррекции таких состояний (тканевая гипоксия) отводится энерготропным средствам - регуляторам (субстратам) энергетического обмена (Т.Г.Кожока, 2007).

К данным средствам относятся сукцинатсодержащие препараты (*реамберин*, *цитофлавин*), *натриевая соль фумаровой кислоты (мафусол)*, *янтарная соль эмоксилина (мексидол)* (Т.Г.Кожока, 2007, Афанасьев В.В., 2005, Оковитый С.В., 2005). Активным компонентом является янтарная кислота (ЯК) - универсальный энергообеспечивающий интермедиат цикла Кребса. В физиологических условиях она диссоциирована, являясь продуктом пятой и субстратом шестой реакций цикла трикарбоновых кислот Кребса, поэтому название ее аниона - сукцинат - часто используют как синоним термина ЯК. При этом мощность системы энергопродукции, использующей сукцинат в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма (Зарубина И.В., 2002, Коваленко А.Л., 2005).

Экзогенное введение сукцината нормализует аэробную фазу тканевого дыхания, компенсируя ацидоз и увеличивая синтез АТФ, при этом стабилизируется структура и функция митохондрий (Афанасьев В.В., 2005, Коваленко А.Л., 2005). Преимущества сукцината в скорости окис-

⁵ Материал подготовлен канд. фарм.наук А.Ю.Петровым

ления над другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражено в условиях гипоксии, когда НАД-зависимый транспорт электронов дыхательной цепи тормозится, а активность сукцинатдегидрогеназы и продукция эндогенного сукцината возрастает.


Комбинация сукцината с ключевыми коферментами и метаболитами жизнедеятельности клетки, потенцирует возможность действия антигипоксанта на разных уровнях метаболической цепи. Комплексным сукцинатсодержащим антиоксидантом/антигипоксантом является **цитофлавин**, усиливающий скорость анаэробного гликолиза за счет действия рибоксина, входящего в его состав, при этом обеспечивается поставка готового НАД⁺, никотинамида. Рибофлавин обеспечивает сохранение и поддержание окислительно-восстановительных реакций, регулируемых флавиновыми коферментами, среди которых особое внимание заслуживает глутатионредуктаза, восстанавливающая пул глутатиона – важнейшей антиоксидантной системы клеток (Коваленко А.Л. 2005).

Интоксикационный синдром при гриппе купируется применением препаратов, ориентированных на дезинтоксикацию организма. Наиболее оптимальным следует признать препараты, под влиянием которых уменьшается метаболический ацидоз, нормализуется электролитный обмен (**раствор реамберина 1.5%**). Повышается устойчивость организма, корректируется син-

РЕАМБЕРИН®

Мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ

www.polygal.ru



СБАЛАНСИРОВАННАЯ
АКТИВНАЯ
ДЕТОКСИКАЦИЯ


**Показания и
применению:**

Острые и
хронические
интоксикации
различной
этиологии

Рег. № 001048/01 от 06.09.2001

- Первый в мире инфузионный раствор анионной кислоты
- Доказанная эффективность, хорошая переносимость и безопасность применения
- Мощное детоксицирующее действие
- Разрешен к применению в педиатрии
- Изотоничен и сбалансирован по содержанию К, Na, Mg и Cl
- Производится в соответствии с международным стандартом качества GMP

Форма выпуска: стеклянные флаконы по 200 и 400 мл



дром поствирусной астении. Астенический синдром – наиболее частый синдром, который наблюдает врач в своей клинической практике. Проявляется слабостью, утомляемостью, головной болью, раздражительностью. Очень часто синдром астении сопровождается респираторные вирусные инфекции (грипп) – «синдром поствирусной астении», продолжительность которого наблюдается от 5-7 дней до 2-5 недель, приобретая характер гриппозного осложнения. С целью коррекции синдром поствирусной астении (синдрома хронической усталости, астенического синдрома) целесообразно применять так называемые субстраты энергетического обмена, в частности хорошо себя зарекомендовал **цитоплавин**. Метаболический препарат в твблетирированной форме на основе янтарной кислоты⁶.

Гомеопатические препараты

В методических рекомендациях Департамента здравоохранения Правительства Москвы по «неспецифической профилактике гриппа и ОРВИ в эпидемический и межэпидемический периоды в организованных коллективах» (Москва, 2007, РГМУ) представлены **инфлюцид** – комплексный гомеопатический препарат, подавляет размножение вируса гриппа на 1.5-7.0 Lg. В сравнительных многоцентровых исследованиях изучена эффективность препарата при ОРВИ у детей. У лиц, получавших инфлюцид, заболеваемость составила 23%, а в группе сравнения – 45%. **Афлубин** препарат обладает выраженной противовирусной активностью в разведениях 1/160 и вызывает синтез интерферона в титрах до 160 Ед/мл, обеспечивая достаточный противовирусный эффект и защитные эффекты. Среди детей, получавших афлубин, заболело 16.6%, тогда как в группе детей, не получавших препарат – 57.5%. **Биолайн Флу** – комплексный гомеопатический препарат. Чувствительность к препарату составляет от 75 до 94%. Заболеваемость гриппом у 410 школьников, принимавших препарат дважды в неделю, составила 7%, что в 9 раз ниже, чем в группе сравнения. **Анаферон детский** содержит сверхмалые дозы антител к ИФН-гамма. Препарат оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие, повышает функциональный резерв клеток, участвующих в иммунном ответе. Анаферон индуцирует образование эндогенных ИФН- α/β и ИФН- γ . Является индуктором смешанного Th1 и Th2 - типа иммунного ответа: повышает выработку цитокинов Th1 (ИФН- γ , ИЛ-2) и Th2 (ИЛ-4, 10), нормализует (модулирует) баланс Th1/Th2 активностей. Повышает функциональную активность фагоцитов и

⁶ Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Современный взгляд на лечение и профилактику гриппа и ОРВИ //Справочник поликлинического врача.-2007.-№11.-С.14-17.

НК- клеток. Снижает концентрацию вируса в пораженных тканях. По данным Дринецкого В.П. с соавт. (2006) применение анаферона детского с профилактической целью увеличивает долю детей, которые за период наблюдения (3 месяца) не болели ни разу: в основной группе данный показатель равнялся 24,1%, в группе плацебо-контроля – 3%. Согласно данным Кондратьевой Е.И. анаферон является эффективным средством профилактики ОРВИ у детей с бронхиальной астмой, снижая заболеваемость респираторными инфекциями у данной категории детей в 2,15 раза (с 58% в группе контроля, до 13% среди детей основной группы) (Кондратьева Е.И., 2007). Проф. Малахов А.Б. считает, целесообразным использование у детей с атоническими заболеваниями опыта, полученного проф. Заплатниковым А.Л. у часто болеющих детей. При этом проведение 40-дневного курса неспецифической профилактики анафероном, начатого за 10-14 дней до предполагаемой вакцинации, позволяет увеличить число детей, вакцинированных от гриппа, за счет снижения заболеваемости ОРВИ в 1.6 раза, и увеличить долю детей с защитными титрами антител. Кроме того, прием анаферона у часто болеющих детей, больных с бронхиальной астмой показал, что препарат снижает уровень заболеваемости ОРЗ в 2.9 раза (среднее число ОРВИ составило 0.36, против 1.06 в группе контроля). Сельковой Е.П. с соавт. (2007) изучен препарат *оциллококцидум* в отношении гриппа и ОРВИ. Применение препарата привело к снижению заболеваемости гриппом и ОРВИ в 1.62 раза, действие обусловлено входящими в его состав компонентами, содержит экстракт печени и сердца барбарийской утки⁷. Истинную эффективность гомеопатических средств можно будет оценить только в ближайшем будущем.

⁷ Rlsnet.ru/prep

Глава 3

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Одной из причин высокой инфекционной заболеваемости у детей является снижение иммунной реактивности. Под термином «*иммуномодулятор*» понимают группу лекарственных препаратов, которые при приеме в терапевтических дозах, восстанавливают функцию иммунной системы. Целью иммуномодуляции является изменение функционирования иммунной системы под влиянием лечения иммунотропными средствами.

К *иммунотропным веществам* И.С.Фрейдлин относит «препараты химической и биологической природы, способные модулировать (угнетать/стимулировать) реакции иммунитета. Они (препараты) воздействуют на иммунокомпетентные клетки, на процессы созревания, миграции, кооперации, на взаимодействие их и их продуцентов (цитокинов) с соответствующими мишенями.

По происхождению *иммуномодуляторы* подразделяют на препараты экзогенного происхождения (бактериальные и растительные) и иммунорегуляторные пептиды (естественные, химические синтезированные, цитокины, интерфероны, индукторы интерферонов). Учитывая значимость препаратов для детской практики, мы охарактеризуем наиболее широко применяемые препараты - это интерфероны и их индукторы.

Иммуномодуляторы могут успешно использоваться для иммунотерапии широкого круга вирусных заболеваний. При инфекционных заболеваниях есть надежда, что иммунорегуляция с помощью цитокинов сможет активно участвовать в нормализации нарушений иммунитета. Попытки использовать иммуномодуляторы для предупреждения и лечения вирусных заболеваний имеют длительную историю, так как постоянным спутником вирусных инфекций является развитие иммунных дисфункций (вторичное иммунодефицитное состояние), что, безусловно, требует адекватной коррекции. Тем не менее бесконтрольные попытки использования широкого спектра известных препаратов, обладающих иммунокорригирующим эффектом дает, в лучшем случае, малозначительный и аргинальный эффект и в сущности может рассматриваться как весьма непродуктивный.

Более строгий научный подход требует глубоких знаний патогенеза каждой конкретной инфекции, алгоритма работы цитокиновой сети,

совместимости применяемых иммуномодуляторов с другими лекарственными средствами (химиопрепараты, антибиотики, интерфероны и их индукторы). Одним из обязательных условий применения иммуномодуляторов является определение механизма действия препарата, «точки приложения» его в системе иммунитета.

Существует два основных варианта иммунотерапии и иммунопрофилактики: специфическая (вакцины и иммунные сыворотки) и неспецифическая, при которой используют иммуномодуляторы.

С иммунобиологических позиций состояние здоровья характеризуется снижением иммунной реактивности (более 70% населения имеют отклонения функций иммунной системы) и повышением заболеваемости острыми и хроническими инфекциями, кроме того, неуклонно возрастает частота аллергических, аутоиммунных заболеваний. Поэтому современному врачу необходимо иметь представление о лекарственных средствах, воздействующих на иммунитет, используя иммуномодуляторы в своей практике обоснованно.

Таблица 3.1.
Классификация лекарственных средств, влияющих на иммунитет

| Природа соединений | Препараты группы |
|--|--|
| ЦИТОКИНЫ (эндогенные иммуномодуляторы) | Интерлейкины, колониестимулирующие факторы активации макрофагов, фактор некроза опухолей, эритропоэтины, миелопептиды и другие |
| ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (экзогенные иммуномодуляторы) | Вирусы, бактерии, простейшие, бактериальные и вирусные вакцины, эндотоксины, липополисахариды, гликаны, продигозан, сальмозан, пирогенал, рибомунил, зимозан, мурамилдипептид, кетогликианы, цикломунин, бестатин и другие |
| СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (высоко- и низкомолекулярные) | Синтетические аналоги нуклеиновых кислот (полинуклеотиды), поверхностно-активные вещества (адаптогены, минеральные соли, полисульфаты, поликарбонаты, другие |

Строго говоря, общий термин «иммуномодуляция», т.е. активация иммунной системы многочисленными средствами природного и синтетического происхождения, объединяет ряд конкретных понятий, наиболее часто используемых в литературе. Иммуноterapia – лечение той или иной патологии иммунотропными препаратами. Иммунокоррекция – восстановление сниженных показателей иммунной системы или уровней иммунозначимых клеток до нормальных значений. Иммунореабилитация – восстановление физиологического функционирования различных звеньев иммунной системы, проявляющееся либо клиническим выздоровлением больного, либо достижением стойкой ремиссии при отсутствии и минимизации рецидивов в результате применения иммунотропных средств.

При всем разнообразии иммуномодуляторов, их объединяет одно общее свойство – «иммунологические точки действия» т.е. определенные мишени среди иммуноцитов. В целом, накопленные данные по клиническому применению иммуномодуляторов показывают, что основным показанием к их применению являются нарушения в функционировании системы иммунитета, как правило, в 90% случаев развивающиеся при вирусных инфекциях, кроме того, отдельные иммуномодуляторы позволяют контролировать грипп, ОРВИ, герпес, гепатиты, а также ряд бактериальных осложнений. Назначение иммуномодуляторов необходимо в случаях начавшегося сезонного подъема инфекционной заболеваемости; при посещении районов гиперэндемичных по инфекционным заболеваниям; лицам, относящимся к категории «группы риска»; развития аутоиммунных процессов при вирусных инфекциях.

Иммуномодуляторы не обладают прямым антивирусным эффектом. Принимая участие практически во всех иммунных реакциях, они обладают способностью увеличивать продукцию антител, стимулировать фагоцитоз, усиливать цитотоксическую активность лимфоцитов, подавлять гиперчувствительность замедленного типа, влиять на процессы реализации иммунной памяти.

Препараты обладают еще и способностью включать систему интерферона, что позволяет рассматривать их одновременно и как индукторы интерферона. При вирусных инфекциях показано участие цитокинов в повышении естественной резистентности и противовоспалительном эффекте.

Таблица 3.2.
Механизм действия иммуномодуляторов первого поколения

| Препарат | Основной механизм действия |
|---|--|
| Диуцифон | Стимуляция ИЛ-2 |
| Левамизол | Нормализация функций Т-лимфоцитов и фагоцитов |
| Инозиплекс | Стимуляция Т-лимфоцитов |
| Миелопептид | Стимуляция В-лимфоцитов |
| Дибазол, метилурацил, пентоксил, пирогенал, продигозан, сальмозан | Усиление фагоцитоза, продукции антител, стимуляция лейкопоэза, киллерной активности и моноцитов крови |
| Интерлейкин 1 | Активация Т-лимфоцитов, индукция экспрессии рецептора для ИЛ-2, усиление цитотоксичности естественных киллеров |
| Тактивин, тималин, тимозин, тимотропин, тимоген | Нормализация функций различных популяций Т-лимфоцитов, стимуляция продукции ИЛ-1,2,3 и киллерной активности клеток |
| Поликарбоксилаты, полифосфаты | Поликлональные стимуляторы |

Для иммуномодуляторов характерен достаточно широкий диапазон клинического использования, что объясняется их способностью исправлять нарушения системы иммунитета при развивающихся состояниях в процессе различных заболеваний. Препараты этой группы могут быть рекомендованы взрослым и детям для профилактики острых и особенно хронических вирусных инфекций. Иммуномодуляторы эффективны для профилактики осложнений при инфекционных заболеваниях, оперативных вмешательствах, лучевой терапии и химиотерапии опухолей. К основным противопоказаниям применения иммуномодуляторов необходимо отнести беременность и период лактации, острую коронарную недостаточность, злокачественные новообразования костного мозга, лимфогрануломатоз, поражение центральной нервной системы, эпилепсию, а также почечную недостаточность, аутоиммунные заболевания, цирроз печени с портальной гипертензией.

Таблица 3.3.
Показания к применению иммуномодуляторов нового поколения

| Название препарата | Показания |
|-----------------------------|--|
| Азатиоприн Алкимер | Профилактика и лечение иммунодефицитов при инфекционных и аллергических заболеваниях |
| Галавит Биостим Гефон | Профилактика хронических и рецидивизирующих инфекций дыхательных путей |
| Глутоксим Бендазон | Профилактика и лечение вторичных иммунодефицитных состояний |
| Иммунал | Профилактика ОРВИ, гриппа, предупреждение иммунодефицита при терапии антибиотиками |
| Имунофан Инозин | Профилактика и лечение различных иммунодефицитных состояний различного генеза |
| Имуран | Вирусный гепатит |
| ИРС-19 | Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, профилактика гриппа, ОРЗ, осложнений при вирусных инфекциях |
| Липоквид | Хронические заболевания дыхательных путей |
| Оксиметилурацил | Воспалительные заболевания органов дыхания |
| Полиоксидоний | Комплексная терапия заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитным синдромом, хронические и рецидивизирующие заболевания, устойчивые к традиционной терапии, хронические, острые (бактериальные, вирусные и грибковые) заболевания |
| Ронколейкин | Профилактика и компенсация иммунодефицитных состояний, возникающих при острых, хронических и рецидивизирующих инфекционных заболеваниях (бактериальных, вирусных, грибковых). |
| Цитотект | Профилактика цитомегалии у больных с иммуносупрессией, различные вирусные инфекции на фоне ослабленного иммунитета |
| Эксальб | Профилактика вторичного нагноения при герпетиформных заболеваниях |

Препараты, с которыми возможна комбинация иммуномодуляторов - это индукторы интерферона, стимулирующие иммунитет; химиопрепараты, традиционно применяемые при лечении инфекционных заболеваний; гнойно-септических состояний; лимфопролиферативных заболеваний, рассеянном склерозе. К побочным эффектам, требующим внимания врача, необходимо отнести: повышение температуры тела, диспептические расстройства, длительно не проходящие головная боль и головокружение.

Требования к результатам иммуотропной терапии

- Купирование клинических проявлений иммунного дисбаланса.
- Уменьшение частоты рецидивов заболевания.
- Нормализация или тенденция к нормализации исходно измененных показателей иммунитета.

Новым подходом к решению проблемы профилактики и лечения вирусных инфекций явилась разработка метода биорегулирующей терапии, учитывающей особенности развития заболевания и возможностей воздействия на ключевые звенья противовирусной защиты. Метод основан на стимуляции факторов неспецифической защиты, в том числе, синтеза эндогенного интерферона, к которому чувствительны большинство возбудителей ОРВИ, стимуляции антиоксидантных механизмов, нейтрализующих токсичные продукты жизнедеятельности вирусов. Реализация этой идеи стала возможной в результате сочетанного применения трех известных фармакологических средств: *дибазола, тимогена натрия и аскорбиновой кислоты*. В результате была создана лекарственная форма – *цитовир-3*, включающая 50 мг аскорбиновой кислоты, 20 мг дибазола, 0.5 мг тимогена натрия. Все компоненты помещены в желатиновую капсулу. Изучая катамнестический анамнез и исходы ОРВИ более чем у 500 больных, получавших цитовир-3, не выявлено ни одного случая пневмонии.

Лечебное действие препарата основано на фармакологических свойствах входящих в него ингредиентов. Бендазол является индуктором эндогенного интерферона и стимулятором макрофагального звена иммунитета. Тимоген – пептидный тимомиметик усиливает действие Бендазола, а также оказывает иммуномодулирующее действие на все звенья иммунитета. Аскорбиновая кислота нормализует работу митохондриального дыхательного комплекса и стимулирует систему неспецифической защиты. Сочетание указанных свойств создает эффект, значительно превосходящий сумму эффектов, ожидаемых при математическом сложении свойств всех компонентов.

Препарат выпускается в капсулах для перорального применения, а также в виде сиропа для детей. Курсы лечения и профилактики одинаковы: по 1 капсуле 3 раза в день натощак в течение 4-х дней. Препарат назначают взрослым и детям с 6 лет. Для детей более раннего возраста выпускается Цитовир-3 для детей в сиропе. Профилактический и лечебный курс этой лекарственной формы также составляет 4 дня. Дозировка препарата зависит от возраста ребенка.

С лечебной целью препарат применяют с момента появления первых симптомов ОРВИ. Продолжительность заболевания, если оно вообще развивается, не превышает 48-96 часов. Типичная симптоматика отсутствует или имеет стертый характер. В подавляющем большинстве случаев заболевание завершается без каких-либо осложнений. При отсроченном начале лечения (2 дня и далее с момента манифестации инфекции) препарат не сокращает продолжительность заболевания или выраженность респираторного синдрома, но существенно снижает риск развития осложнений.

Результаты двух эпидемиологических исследований, выполненных двойным слепым плацебо контролируемым методом показали, что расчетная эпидемиологическая эффективность курса профилактического применения Цитовира-3 составляет 75-80%.

Применение препарата в организованном коллективе, профессиональная деятельность которого связана с воздействием экстремальных физических и психологических факторов, позволила предотвратить вспышку респираторных инфекций. Уровень заболеваемости не превысил 10%, в то время как в группе, действовавшей в аналогичных условиях, но не получавшей Цитовир-3, заболеваемость в сопоставимый период времени превысила 50% от численности коллектива. Осложнения в виде острых бронхитов в основной группе выявлены в 5% случаев, в группе сравнения – у 30% заболевших. В основной группе не наблюдалось обострений герпетической инфекции, а в группе сравнения отмечено 6 случаев обострения простого герпеса (Смирнов В.С., 2008)*.

Таким образом, лекарственный препарат Цитовир-3 является эффективным средством профилактики и лечения ОРВИ и гриппа.

По мнению академика РАМН Хаитова Р.М. (2003), основным критерием для назначения иммунотропных препаратов является клиническая картина заболевания, проявляющаяся инфекционно-воспалительным процессом, трудно поддающимся адекватному противоинфекционному лечению. К принципам применения иммуномодуляторов следует отнес-

* Смирнов В.С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. СПб: ФАРМИндекс, 2008. 48.

ти раннее их назначение, с первого дня приема этиотропного вещества. Основанием для назначения иммунотропного препарата является клиническая картина заболевания, не поддающегося адекватному антиинфекционному лечению (это относится к препаратам, влияющим на фагоцитарное звено иммунитета, т.е. это препараты неспецифического действия).

Общие принципы применения иммуномодуляторов

- Иммуномодуляторы назначаются в комплексной терапии одновременно с другими лекарственными препаратами;
- Целесообразно раннее назначение иммуномодуляторов, с первого дня применения этиотропного средства;
- Иммуномодуляторы, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, можно назначать без учета иммунного статуса пациента, поскольку основанием для назначения препарата является клиническая картина заболевания;
- Иммуномодуляторы применяются в режиме монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий, в частности, при неполном выздоровлении после перенесенного острого инфекционного заболевания;
- Изменение одного какого-либо параметра при иммунодиагностическом обследовании не является основанием для назначения иммунотропного препарата;
- Иммуномодуляторы целесообразно применять на фоне иммунологического мониторинга, который следует проводить вне зависимости, выявлены или нет изменения в иммунной системе.

Интерфероны - это важнейшая система естественного иммунитета, во многом определяет течение и исход вирусных инфекций. Интерфероны относятся к цитокинам, представляют собой группу биологически активных белков, синтезируемых клетками в процессе иммунной реакции в ответ на воздействие стимулирующих агентов.

На этапе вирусного инфицирования локально интерфероны обеспечивают внутриклеточную ингибицию репродукции вирусов; удаление инфицированного материала и защиту от возможного заражения, образованным интерфероном не инфицированных клеток. Функционирование системы интерферона представляется в виде цепной реакции, включающей индукцию (депрессия генов интерферона, транскрипция РНК), продукцию (синтез интерферонов альфа/бета/гамма), действие (защита окружающих клеток вновь образованным интерфероном), эффекты (антивирусный, иммуномодулирующий, анти-туморогенный и др.).

Интерфероны являются важнейшими факторами естественного иммунитета, осуществляют распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации. Прикрепляясь к клеточным рецепторам, интерферон индуцирует синтез вторичных мессенджеров, которые, в свою очередь, могут подавлять практически любой этап размножения вирусов (транскрипцию, трансляцию, сборку, выход вирионов потомства).

Из широкого списка интерферонов охарактеризуем наиболее часто применяемые в детской практике препараты - *виферон*, *гриппферон*, *интрон А*.

Интрон А - *рекомбинантный интерферон альфа*. При длительном его применении необходим контроль врача за кроветворением. Из побочных эффектов - отмечается гриппоподобный синдром, панцитопения, агранулоцитоз.

Виферон - *рекомбинантный альфа-интерферон*. Обладает выраженной противовирусной активностью и иммуномодулирующими свойствами. В составе интерферон-альфа 2, токоферол ацетат, аскорбиновая кислота, масло какао. Препарат применяют при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях. Препарат ингибирует репликацию вирусов. Нормализация иммунного статуса осуществляется в результате иммуномодулирующей активности рекомбинантного интерферона, входящего в состав препарата. Терапия *вифероном* уменьшает в 2-5 раз частоту ОРЗ, сокращает длительность острого периода заболевания, уменьшает выраженность клинических проявлений и частоту осложнений. На фоне дисбаланса ферментных систем организма и гиповитаминоза витамина Е усиленное перекисное окисление липидов выступает как регулятор энергетического резерва организма и физиологических функций интерферона. Усиление перекисного окисления липидов обуславливает неэффективность иммуномодулирующих свойств интерферона. В связи с этим в состав препарата введены антиоксидантные препараты, усиливающие биологические эффекты интерферона.

Препарат особенно показан при хронических вирусных гепатитах в комбинированной терапии с *циклофероном*. Доза циклоферона 10 мг/кг массы тела, а доза виферона 3 млн МЕ/м² поверхности тела по стандартной базовой схеме.

З.С. Макаровой с соавт. (2007) показана профилактическая эффективность применения виферона-мази. Препарат оказывает выраженное клиническое интерферониндуцирующее, иммуномодулирующее действие, способствует нарастанию продукции гамма-интерферона,

уменьшению циркуляции раннего интерферона, снижению заболеваемости ОРВИ, облегчению адаптационного синдрома в периоде привыкания к новым микросоциальным условиям. Наиболее выраженный эффект проявляется у детей раннего возраста.

Виферон положительно зарекомендовал себя при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных (ОРВИ, сепсис, пневмония, менингит, внутриутробные инфекции – хламидиоз, герпес, цитомегалия). Препарат эффективен при пневмонии хламидийной этиологии. Уменьшается длительность инфекционного токсикоза, наблюдается более быстрое разрешение патологического очага, препарат способствует снижению (-10 дней) длительности антибактериальной терапии и общей продолжительности заболевания.

Положительные результаты достигнуты при лечении пневмонии бактериальной этиологии у новорожденных (Володин Н.Н. с соавт.). У детей отмечено уменьшение продолжительности антибактериальной и инфузионной терапии, что приводило к назначению меньшего количества курсов антибактериальных препаратов, к сокращению длительности стояния центрального венозного катетера. Отмечена более быстрая нормализация показателей гемограммы. Препарат увеличивает содержание иммуноглобулина А в сыворотке крови, повышает способность клеток продуцировать гамма-интерферон, усиливает фагоцитарную реакцию нейтрофилов. При лечении вифероном менингитов различной этиологии у новорожденных детей цитоз в ликворе нормализовался на 2 недели раньше, чем у детей группы сравнения. Одновременно отмечено значительно меньшее количество гнойных и неврологических осложнений.

Необходимо отметить и успешное применение виферона в комплексной терапии перинатальной цитомегаловирусной инфекции в сочетании с вирусным гепатитом, поражением ЦНС, в виде гипертензиогидроцефального синдрома, задержкой психомоторного развития, синдромом дыхательных нарушений, анемией. В 80% случаев наступало выздоровление с нормализацией клинико-лабораторных показателей и компенсацией неврологических нарушений, элиминацией маркеров репликации вирусов. Важным результатом терапии является нормализация психомоторного развития детей соответственно их возрасту. Сохранялись лишь резидуальные неврологические нарушения в виде задержки психомоторного развития и гидроцефального синдрома.

В последние годы, благодаря исследованиям Т.Г.Тареевой (1997-2006), виферон успешно и эффективно применяется в акушерской практике. На фоне применения препарата беременными женщинами с тяжелыми

формами внутриутробной инфекции выявлено снижение колонизации родовых путей условно патогенными микроорганизмами, уменьшение обсемененности эндоцервикса хламидиями, уреаплазмами, генитальным герпесом. Противовирусный характер действия препарата состоит в сокращении длительности рецидивов и увеличении межрецидивных промежутков. Раннее начало виферонотерапии беременным женщинам с аутоиммунными процессами позволило отказаться от назначения глюкокортикоидов. Получен выраженный эффект в виде сокращения акушерских осложнений в 2-2.5 раза, общей частоты ОРВИ на 40%, тяжелых перинатальных осложнений, включая внутриутробную инфекцию. У новорожденных группы риска в раннем неонатальном периоде у получавших **виферон** происходило снижение в 2 раза числа врожденных инфекций, а частота перинатальной патологии неинфекционного характера снизилась до 13% с 25.2%.

В комплексном лечении гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекциями, применение виферона позволило в 58% случаев получить ремиссию гломерулонефрита. В 88% случаев у больных гломерулонефритом в сочетании с вирусным гепатитом В позволило прервать реактивацию вируса гепатита В и в 86% случаев – вируса простого герпеса. При включении **виферона** в комплексную терапию пиелонефрита наблюдалось ускорение ликвидации симптомов интоксикации, бактериоурии.

Гриппферон - рекомбинантный альфа-2b интерферон. Обладает антивирусным, иммуномодулирующим, противовоспалительным и противомикробным действием. Препарат предназначен для лечения и экстренной профилактики респираторных вирусных заболеваний различной этиологии (гриппа, птичьего гриппа, аденовирусных, энтеровирусных, коронавирусных, герпесвирусных, респираторно-синтициальных и др. инфекций). Гриппферон разрешен к применению во всех возрастных группах, включая детей с первых часов рождения и беременных женщин. Лечение препаратом при появлении самых первых признаков заболевания ведет к устранению или значительному ослаблению основных его симптомов (насморка, температуры, головной боли, гиперемии носоглотки и т.д.). В среднем, продолжительность болезни сокращается на 30-50%. В случае применения Гриппферона при заболеваниях средней и легкой степени тяжести дополнительное симптоматическое лечение не требуется. Прием Гриппферона также не предусматривает дополнительного использования индукторов интерферона, иммуномодуляторов и специфических противовирусных препаратов (за исключением острой токсической формы гриппа, когда совместное применение Гриппферона

и ингибитора нейраминидазы может усилить терапевтический эффект). Препарат в 3-4 раза снижает риск развития осложнений: бронхиты, синуситы, пневмонии и т.д.

Капли в нос Гриппферон вводятся непосредственно в носовую полость и действуют целенаправленно там, где находятся возбудители инфекции, блокируя их размножение. Препарат хорошо распределяется по поверхности слизистой и длительно там сохраняется. Его полимерная основа стабилизирует молекулу интерферона, обеспечивая ей более плотный контакт с клетками слизистой. Гриппферон обладает абсорбирующим и подсушивающим действием, поэтому использование препарата не требует дополнительной сосудосуживающей терапии.

Для лечения Гриппферон рекомендуется применять при появлении первых признаков заболевания в течение пяти дней. Детям от 0 до 1 года по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза 1000 МЕ, суточная доза 5000 МЕ). Детям от 1 до 3 лет по 2 капли в каждый носовой ход 3-4 раза в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 6000-8000 МЕ). В возрасте от 3 до 14 лет по 2 капли в каждый носовой ход 5-6 раз в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 8000-10000 МЕ).

Профилактическое действие Гриппферона отличается от действия вакцин, которые повышают иммунный статус организма путем выработки антител к определенному виду вируса(ов) в течение продолжительного времени. Препарат используется в качестве средства экстренной профилактики при опасности заболевания респираторной инфекцией (контакт с зараженным человеком, переохлаждение и т.д.). В отличие от химических препаратов вирусы не могут адаптироваться к действию Гриппферона, поэтому его можно применять однократно. При контакте с зараженным человеком однократный-двукратный прием препарата непосредственно после контакта в десятки раз снижает риск заболевания. Для экстренной профилактики Гриппферон рекомендуется закапывать в возрастной дозировке 2 раза в день в течение одного дня. При многократных контактах с больными людьми: один раз в день на протяжении всего контакта (при приеме в течение одной недели подряд рекомендуется сделать перерыв на 2-3 дня). При сезонном повышении заболеваемости препарат можно закапывать в возрастной дозировке утром 1 раз в 2-3 дня.

Гриппферон обладает выраженным противоэпидемическим действием. Обусловлено это тем, что во время применения препарата значительно уменьшается количество респираторных вирусов, выделяемых при дыхании и чихании, в результате чего больной становится менее заразным – прерывается распространение инфекции. Заболеваемость в организованных детских коллективах, где применяется Гриппферон,

снижается в 2,5-3,5 раза. Препарат также предупреждает возникновение вспышек ОРВИ в стационарах.

Побочные эффекты интерферонов

При применении препаратов интерферона возможны следующие побочные эффекты:

- гриппоподобный синдром;
- транзиторная гипо- и гипертензия, отечность, цианоз, аритмии;
- диспептические явления;
- кожные высыпания и зуд кожи, экзантема, сухость кожи, выпадение волос;
- повышение уровня печеночных ферментов, щелочной фосфатазы, билирубина;
- судорожный синдром, галлюцинации, депрессия, нарушение церебральных функций;
- расстройства периферической нервной системы, тремор, нейропатии, парестезии;
- протеинурия, альбуминурия, реже – повышение уровня мочевины, креатинина, мочевой кислоты в плазме крови.

Если интерфероны 1-го типа (альфа/бета) принимают непосредственное участие в защите от вирусов, то гамма-интерферон в иммунной системе занимает более высокое иерархическое положение, влияя на процессы клеточного иммунитета, как неспецифического, так и специфического, поэтому он и получил название «иммунный интерферон». Ген интерферона-гамма локализуется в 12 хромосоме и обнаружен в CD4+, CD8+ -лимфоцитах.

Интерферон-гамма имеет два основных рецептор-связывающих домена, локализованных в N- и C-концевых доменах цитокина. Противовирусная активность локализована на C-конце молекуле.

Активированный рецептор интерферон-гамма взаимодействует с транскрипционным регулятором STAT-1 двумя типами протеинкиназ, которые фосфорилируют фактор STAT-1, приводя его к димеризации, в такой форме он способен транспортироваться в клеточное ядро и связываться с регуляторными последовательностями генов, вовлеченных в клеточный ответ. Результатом активации этих генов является формирование клеточной защиты от вирусной инфекции, включением синтеза ИЛ-12, важнейшего партнера интерферон-гамма в противостоянии вирусным и бактериальным инфекциям. Под влиянием вируса происходит активация макрофагов и Т-хелперов, что запускает процесс синтеза интерферона-гамма. В свою оче-

редь, активированный интерферон-гамма стимулирует выработку цитокинов для реализации противовирусного ответа.

Ингарон – отечественный гамма-интерферон. По результатам исследований, проведенных в НИИ гриппа РАМН, показано, что он проявляет выраженную противовирусную активность в отношении штаммов вируса гриппа, превосходит по активности классический противогриппозный препарат – *ремантадин*. Необходимо подчеркнуть целесообразность комбинированного использования *ингарона (гамма-интерферона)* с интерфероном-альфа и индукторами интерферона, в частности, с *циклофероном* (Т.В. Сологуб).

В настоящее время широко используется ингарон при гриппе у детей старше 7 лет в виде капель в нос.

Индукторы интерферонов – препараты, «включающие» синтез собственного (эндогенного) интерферона. Представляют собой разнообразное по составу семейство природных и синтетических соединений. Индукторы интерферона обладают универсально широким диапазоном антивирусной активности (этиотропное действие) и выраженным иммуномодулирующим эффектом. Индукторы интерферона, за исключением *имиквимода* (в России незарегистрирован), созданы отечественными учеными. Ниже представлена классификация индукторов интерферона.

*Классификация индукторов интерферона
Ериов Ф.И., Романцов М.Г., Петров А.Ю., Коваленко А.Л. (2008)*

| Химическая природа | Препарат (коммерческое название) |
|--|---|
| А. СИНТЕТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОСНОВНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ | |
| Низкомолекулярные: Флуореноны Акриданоны Олигопептиды Производное имидазо (4,5-С) квинолина | Амиксин Циклоферон Аллокин Имиквимод (альдара) |
| Полимеры (дс-РНК) | Полудан Полигуацил |
| Б. ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОСНОВНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ | |

| | |
|--|---|
| Полифенолы | Кагоцел Мегосин Саврац Рагосин Гозалидон |
| Полимеры (дс-РНК) Производные флавоноидов и аминокислот | Ридостин Ларифан Протефлазид |
| В.ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ВТОРИЧНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ | |
| T-миметики | Тимоген Тактивин Изопринозин (гропринозин) Иммунофан |
| Иммуномодуляторы бактериального происхождения - эубиотики | Лактобактерин Биоспорин |
| Вакциноподобные препараты | Бронхомунал Рибомунил ИРС-19 Уроваксом |
| Липополисахариды | Пирогенал Продигиозан |
| Производные нуклеиновых кислот | Натрия нуклеинат |
| Препараты пурина и пиримидина | Метилурацил Пентоксил |
| Производные бензимидазола Производные индола | Дибазол Арбидол |
| Растительные иммунокорректоры | Родиола розовая Гексал (экстракт эхинацеи) |
| Г. ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП С ВТОРИЧНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ | |
| Метилксантины | Теofilлин Эуфиллин Дипиридамоl (курантил) Кофеин |
| Производные изохинолина | Папаверин Ношпа |
| Производные бензофурана | Кордарон |
| Производные хромена | Интеркордин |

Индукторы интерферона не обладают антигенностью, синтез эндогенного интерферона сбалансирован, контролируется организмом, что предотвращает побочные эффекты. Однократное введение индуктора приводит к длительной циркуляции эндогенного интерферона (при введении *циклоферона* - до 72 часов, а при введении *амиксина* - 48 часов).

Ведущую роль в защите против респираторных вирусов играют интерфероны 1-го и 2-го типа (ИФН-альфа/бета и ИФН - гамма). Неодинаковая способность индуцировать интерферон связана с особенностями иммунопатогенеза у детей. Изучая продукцию цитокинов, у детей в возрасте от 1-года до 7 лет, было отмечено, что продукция главного медиатора клеточной формы иммунного ответа - ИФН-гамма, в периоде выздоровления сопровождается его усиленной продукцией. Иммунный ответ детей при ОРВИ реализуется в четырех вариантах (Г.Ф. Железникова с соавт. 2007), различающихся выраженностью и динамикой неспецифической иммуномодуляции и уровнем продукции цитокинов (ИФН-альфа/бета и гамма, ИЛ-1 и ТНФ), специфического антителообразования. К периоду выздоровления отмечен прирост индукции ИФН-альфа/бета и гамма, соответственно, на +3.8 и +6.3 МЕ/мл, при снижении исходно повышенного синтеза цитокинов. Исходная чувствительность к респираторным вирусам больных иллюстрируется наибольшим числом часто болеющих ОРВИ детей: 55.6 и 66.7% в младшей и старшей группах, соответственно. В периоде реконвалесценции отмечается усиление продукции интерферона-альфа/бета и интерферона-гамма в сыворотке крови до, соответственно, 6.9 и 13.4 МЕ/мл, т.е., показатель увеличения (сдвига) составил соответственно +2.8 и +15.9 МЕ/мл. Аналогичная тенденция отмечена при индукции ТНФ и ИЛ-1, оказывающих цитотоксическое действие на клетки, инфицированные вирусом, ингибируя при этом репродукцию вирусов.

В исследованиях, проведенных Е.Д. Дондурей с соавт. (2007) на фоне применения *арбидола* у детей старше 2-х лет, при терапии сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов показано, что включение арбидола оказывало положительное влияние на динамику интерферонового статуса, способствуя повышению функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Увеличивалась продукция интерферона-альфа и гамма. Уровень гамма-интерферона выше нормы в контрольной группе детей отмечен у 9-20% больных, а в группе получавших арбидол - у 16-40% детей.

Профессором Дриневским В.П. с соавт. (2006) изучена в плацебо-контролируемых исследованиях эффективность анаферона детского в комплексной терапии гриппа, респираторно-синтициальной вирусной инфекции и коронавирусной инфекции у детей. Содержание интерфе-

рона в начале заболевания у всех обследуемых детей было снижено при всех инфекциях. Введение препарата повышало эффективность процесса интерферонообразования (продукция ИФН-альфа увеличилась в 1,4 раза, ИФН-гамма – в 2 раза).

Профессор Малахов А.Б с соавт. (2007), также отмечает, что для профилактики ОРВИ у детей с atopическими заболеваниями, а также у часто болеющих детей, предпочтительнее применять индукторы интерферона, в частности, анаферон детский, поскольку при этом удастся избежать дополнительной сенсибилизации, и сохранить контроль организма над синтезом собственного интерферона.

В рандомизированных исследованиях (В.А.Ревакина с соавт.) изучена профилактическая и лечебная эффективность анаферона по отношению к ОРВИ у детей в возрасте от 1 года 8 месяцев до 7 лет с atopическими заболеваниями (бронхиальная астма, atopический дерматит и аллергический ринит). Отмечено позитивное влияние препарата на систему интерферонов. Так, уровень индуцированной продукции интерферона – гамма вырос в 1,4 раза, а интерферона-альфа – в 1,3, в то время как в группе сравнения указанные показатели не менялись. Профилактический прием анаферона детского у пациентов с atopическими заболеваниями сокращает количество ОРВИ и гриппа в 2,2 раза, предупреждает повторную заболеваемость респираторными инфекциями и в 2-4 раза сокращает частоту обострений ОРВИ на фоне atopической патологии.

Профессором Кондратьевой Е.И. с соавт. (2007) показана способность анаферона детского влиять на уровень продукции интерферона-гамма у детей с бронхиальной астмой. Так, доля детей с исходно сниженными индуцированными показателями интерферона-гамма после профилактического курса анаферона детского снизилась в 3,5 раза (с 58,8 до 16,7%). Вместе с тем, доля детей с адекватным уровнем данного показателя возрасла в 1,9 раза.

В исследованиях Е.Н. Вершининой (2006) показаны отличия по уровню концентраций альфа-интерферона и гамма-интерферона в крови детей (в возрасте от 7 месяцев до 3-х лет), переносящих ОРВИ на фоне герпесвирусного инфицирования, от больных с респираторной инфекцией без герпесвирусного инфицирования. Так, у больных с герпесвирусным инфицированием уровень альфа-интерферона был ниже, чем в группе сравнения (без герпесвирусного инфицирования), у которых концентрация альфа-интерферона в остром периоде ОРВИ выше показателей нормы, а гамма-интерферон в группе герпесвирусинфицированных детей был повышен.

В работе Рамазановой З.К. (2007) проведено сравнение интерфероногенеза и продукции цитокинов у детей с бронхиальной астмой и в группе часто болеющих детей. У часто болеющих детей, не страдающих бронхи-

альной астмой, высокая продукция ИЛ-4 сопровождается высокой продукцией ИФН-гамма, в приступном периоде бронхиальной астмы дети имели сниженную продукцию ИФН-альфа и ИФН-гамма, через 3 недели отмечено увеличение стимулированной продукции альфа-интерферона. У часто болеющих детей после очередного ОРВИ отмечено сочетание высокой продукции ИЛ-4 и интерферона-гамма, уровень последнего и в стадии ремиссии сохранялся высоким (отмечен рост продукции интерферонов (ИФН γ — в 1,4 раза и ИФН α — в 1,3 раза), в то время, как в группе сравнения указанные показатели не изменялись.

В исследованиях Минаевой Н.В. (2006) проведена оценка уровня цитокинов (ИЛ-1, ИФН-гамма, ИЛ-4) у 392 детей с аллергической патологией дошкольного возраста. Показано повышение концентрации уровня ИЛ-1 в 20 раз выше нормы, что отражает сочетание аллергического и инфекционного воспаления. Уровень интерферона гамма составил 58.8 [при колебаниях от 47.5 до 131.4; при норме до 25 пг/мл]. Установлена корреляционная связь средней силы между ИЛ-1 и ИФН-гамма ($r=0.48$). После проведения иммунореабилитационных мероприятий (**циклоферон, ацикловир**) уровень ИФН-гамма снизился в 1.5 раз, составив 38.3 при уровне нормы до 25 пг/мл.

Москалевой Е.В. (2007) исследован уровень гамма-интерферона у детей старше 2-х лет при ВИЧ-инфекции при перинатальном инфицировании. Показано увеличение его продукции на 33.17 пг/мл, соответственно с 150.3 до 183.47 при одновременном снижении уровня ИЛ-4, под влиянием проводимой терапии (**циклоферон+гриппозная инактивированная вакцина**) с целью профилактики ОРВИ и оппортунистических инфекций, что указывает на активацию Th1 ответа и является благоприятным фактором течения ВИЧ-инфекции.

И.В. Сарвиной, на основе изучения протеомного профиля плазмы крови у часто болеющих детей, установлено увеличение активности ключевых компонентов Rho и Ras –сигнального пути (белок Ras-системы, семейство малых ГТФаз, регулирующих Rho-ГТФ-азную систему) при назначении циклоферона, указывая на эффективную работу интерферона-гамма, активирующего Rho-ГТФ-азную систему, отвечающую за противовирусное действие.

Сергеевой Н.В. (2004) при лечении острых кишечных инфекций вирусной этиологии с применением **циклоферона** у детей в возрасте от 0 до 7 лет показано, что в крови больных в острый период заболевания уровень α -ИФН колебался от 23 до 40 МЕ/мл. В среднем уровень α -ИФН составил $24,6 \pm 3,1$ МЕ/мл. γ -ИФН у больных выявлялся в значительно меньших концентрациях от 10 до 17 Ед/мл, в среднем $15,2 \pm 1,5$ МЕ/мл. После лечения циклоферо-

ном уровень α -ИФН в крови составил $35,6 \pm 3,8$ МЕ/мл. Уровень же гамма-ИФН был 20,2 Ед/мл. Очевидно, что низкие концентрации α - и гамма-ИФН приводят к необходимости дополнительной стимуляции этих цитокинов и их концентрации быстро возрастают при индуцировании циклофероном, который стимулирует синтез противоротавирусных антител, обеспечивая более быструю санацию кишечника от патогена.

Л.Г. Горячевой (2005) показано, что у детей, больных ХВГ в возрасте от 1 до 3 лет, независимо от этиологии гепатита, при любой степени цитолитической активности выявлялся дефицит Т-клеток с фенотипом CD3+, CD4+, CD8+, повышенный синтез IgM, угнетение продукции цитокинов IL-8, IFN- α , сочетающееся с активацией синтеза провоспалительных цитокинов – IL-1 β и TNF α , а также IL-4. В фазе умеренной активности регистрировалось повышение индекса CD4/CD8, за счет превалирования Т-клеток CD4+, повышенный синтез IgG, сниженная продукция IgA и инверсия индекса IFN- γ /IL-4, обусловленная активацией продукции IL-4 и указывающая на наличие иммунного ответа типа Th2. Индукция IFN- α была высокой после курса интерала, хотя его уровень у больных ХВГ С был ниже (в среднем, вдвое), чем у больных ХВГ В. Положительный клинический эффект сопровождался активацией синтеза IFN-гамма и существенным сдвигом баланса цитокинов Th1/Th2 в сторону Th1. Положительный эффект интерала можно прогнозировать по исходно высокому в крови TNF- α и IL-1 β , наряду с повышенными концентрациями IgM, IgG и IgE. Содержание IL-4 может быть значительно выше «нормы», а супрессия выработки IFN- γ не должна быть чрезмерной. Циклоферон при хроническом вирусном гепатите В способствовал значительному снижению (в 4.1 раза) уровня TNF-альфа, повышению (в 7.1 раза) уровня интерферона-гамма (с 13.4 до 95 пг/мл), а также уровня интерферона-альфа в 20 раз, (с 2.4 до 48 пг/мл). Клинический эффект от применения циклоферона наблюдается за счет выраженной продукции интерферон-гамма и ИЛ-1.

Удиловой Е.А. (2006) показано, что включение анаферона детского в терапию инфекционного мононуклеоза у детей от 3-х до 7 лет способствует увеличению числа CD 3+ лимфоцитов, продуцирующих интерферон-гамма, ИЛ-4. Более высокие значения CD3+/ИФН-гамма у детей, пролеченных анафероном, по сравнению с детьми, получавшими базовую терапию, свидетельствуют о том, что применение анаферона детского обеспечивает развертывание иммунного ответа по Th1 типу (преобладание клеточно-опосредованного иммунного ответа), предотвращает развитие бактериальных осложнений и формирование затяжного и хронического течения болезни.

В исследованиях, проведенных Коровиной Н.А.⁹, изучалась экспрессия рецепторов к интерферону на иммунокомпетентных клетках. При нормальной экспрессии не изменяется чувствительность к препаратам интерферона, в то время как повышенная экспрессия (ЧБД) сопровождается снижением чувствительности к препаратам интерферона. Таким образом, далеко не у всех детей препараты интерферона могут быть эффективны.

В открытом контролируемом рандомизированном исследовании Н.А. Коровиной с соавт. (2003) проведено изучение клинико-иммунологической эффективности иммуномодулятора бактериального происхождения *ИРС19* у 50 детей в возрасте 3,5-5 лет с рекуррентными респираторными заболеваниями. У 76,7-90% часто болеющих детей отмечены нарушения в системе интерферона, характеризующиеся снижением индуцированной продукции α - и γ -интерферона при нормальном содержании интерферона в сыворотке крови. Значительное снижение синтеза α -интерферона отмечено у 20% и γ -интерферона - у 43,3% часто болеющих детей. Применение *ИРС19* приводило к нормализации индуцированной продукции альфа-интерферона у 66,7% детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. Установлена умеренная эффективность неспецифических общеукрепляющих мероприятий при их планомерном и систематическом использовании у детей с частыми ОРЗ. Таким образом, отмечается индукция уровня альфа-интерферонов у детей в возрасте до 4-х лет, под воздействием как антигенного раздражителя (вирус), так и под воздействием лекарственных средств, включая и индукторы эндогенного интерферона, в т.ч., и *циклоферон*.

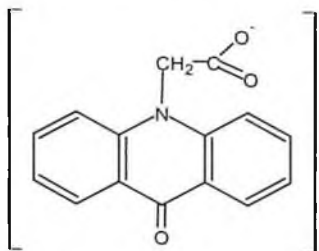
Таким образом, представляется закономерным изучение действия индукторов интерферона 1 типа (к которым и относится *циклоферон*), целесообразность использования которых определяется их способностью к одновременной индукции интерферона 2 типа (γ -интерферона).

Наиболее перспективным, безопасным в детской практике, является *циклоферон* (*меглюмина акридонацетат*, *метилглюкамин акридонацетат*). *Циклоферон* адресно транспортируются в ядро и ядрышки, где происходит их накопление. При этом отмечается существенное увеличение времени пребывания препарата в клетках, что сильно повышает интерферон-продуцирующую активность акридонуксусной кислоты (О.И.Киселев с соавт., 2000; 2004.). Препарат широко изучен, показана его безопасность (на фармацевтическом рынке РФ и странах СНГ препарат находится 15 лет). Препарат вошел в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (распоряжение Правительства РФ №376-р от 29 марта 2007г.).

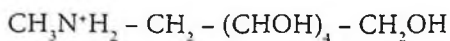
Охарактеризуем с позиций клинической эффективности низкомоле-

⁹ (Коровина Н. А. 7-8 октября 2003 года г. Киев Конгресс педиатров «Актуальные проблемы развития педиатрии на современном этапе»).

кулярный индуктор интерферона – метилглюкамина акридонацетат (циклоферон)^{10, 11}.



ЦИКЛОФЕРОН
Метилглюкамина
акридонацетат



Основным достоинством *циклоферона* является его полифункциональность - сочетание широкого спектра фармакологических эффектов, что позволяет рассматривать препарат в качестве средства и профилактики, и лечения больных со сниженным иммунитетом, пожилых, престарелых больных; больных с сопутствующей хронической соматической патологией, а также детей различных «групп риска».

• **Циклоферон как индуктор интерферонов**

Продукция интерферонов, под воздействием циклоферона *in vivo*, обусловлена наличием чувствительных клеточных систем, способных синтезировать интерферон в ответ на индуктор и возможностью клеток-продуцентов «встретиться» с индуктором. Взаимодействие клеток иммунной системы при индукции ИФН *in vivo* приводит к выделению клетками цитокинов, усиливая либо подавляя процесс их синтеза.

• **Циклоферон как регулятор цитокинов**

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- и 2-ого типа, которые различаются по продукции цитокинов при развитии иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу. 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 иммун-

¹⁰ За разработку технологии, организацию промышленного производства и внедрение препаратов циклоферона в медицинскую практику коллектив авторов удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2003г., с присвоением почетного звания «Лауреат премии Правительства Российской Федерации». Постановление Правительства РФ №85 от 16.02.04г.

¹¹ Более подробно см. М. Г. Романцов. Респираторные заболевания у детей. Этиопатогенез, клиника, фармакотерапия. - М., Изд. Дом «Русский врач», 2003. С. 88-108.

ного 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 индуктором синтеза ИФН- γ , выступает в роли синергиста ИЛ-12, лидируя в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции ИФН- γ , который стимулируется при действии *циклоферона*.

- **Циклоферон как стимулятор образования дефект-интерферирующих вирусных частиц**

Аномальные или дефектные формы вирусов обнаружены практически у всех инфекционных и онкогенных вирусов животных и человека; 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). ДИ-частицы препятствуют нормальной репродукции вируса, что ведет к подавлению его цитотоксического действия. Накопление достаточного количества ДИ-частиц в инфицированном организме приводит к самоограничению инфекции, но при этом, дефектные частицы сохраняют цитокин- и интерферон (ИФН)-индуцирующие свойства, стимулируя неспецифический иммунитет.

Охарактеризуем клиническую эффективность циклоферона.

Исследованиями Шишкиной Т.А., Куприной Н.П., Кокоревой С.П., Семенченко Л.В. показан санирующий эффект в отношении условно-патогенной микрофлоры кишечника. Отмечена нормализация показателей клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулина А (при комбинированном применении циклоферона и биовестин-лакто), показано увеличение числа детей, не болевших ОРВИ в течение 3-6 месяцев после приема препаратов, что способствует снижению повторных ОРВИ и их осложнений. И.Л.Высочинной показано снижение кратности (в 2.2 раза) и длительности острых эпизодов (на 2.7дня), уменьшение проявлений синдрома лимфоаденопатии, астенического и синдрома хронической усталости, осложненного течения заболевания, восстановление нормальной флоры слизистых оболочек носа и зева. В исследованиях И.В.Сарвилиной отмечено снижение частоты ОРВИ в 4.1 раза и уменьшение длительности обострения ОРЗ в 1.7 раз, а также частоты развития аллергии в 4.6 раза. В исследованиях М.Г. Романцова, Т.И. Гарашенко, Е.П.Сельковой 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%), отмечено снижение уровня заболеваемости в 2.9 раза. У больных ОРВИ, осложненной лакунарной ангиной, нормализация температуры (в первые 48 часов)

отмечена у 88% больных, против 24% пациентов, получавших антибиотики. О.Г.Шульдяковой, М.Г.Романцовым, А.А.Шульдяковым (2007) показано снижение заболеваемости в 2,4 -4,4 раза в организованных коллективах, как у детей, так и у подростков. При проведении курса циклоферона наблюдается смена структуры ОРВИ среди заболевших, увеличиваются легкие, уменьшаются тяжелые и осложненные (в 4,3 и более раза) формы заболеваний.

Циклоферон в профилактических целях в период сезонного подъема ОРВИ позволяет корригировать иммунные дисфункции в клеточном, гуморальном звеньях иммунитета, факторах неспецифической резистентности, обеспечивая снижение заболеваемости. Использование таблеток циклоферона в лечебных целях при ОРВИ дает возможность существенно ускорить процесс выздоровления, увеличить число легких форм ОРЗ, практически полностью редуцировать тяжелые и осложненные формы и, тем самым, существенно повысить качество лечебного процесса. Использование циклоферона для экстренной профилактики ОРВИ в формирующихся организованных коллективах обосновано экономическим критерием «затраты-эффективность», в сравнении с использованием других противовирусных средств.

В.В.Ботвиньевой отмечено снижение в 1.4 раза обострений бронхиальной астмы и в 1.9 раз частоты ОРВИ у детей, больных бронхиальной астмой. В исследованиях М.В.Гаращенко общее число заболевших среди детей, получавших циклоферон (100 человек), составило 6%, у всех наблюдалось легкое течение ОРЗ, число пропущенных дней по болезни в пересчете на 1 ребенка составило 4.8 дня. Среди детей, не получавших средств неспецифической профилактики, уровень заболеваемости составил 58% (93 из 160), а уровень заболеваемости детей, получавших гриппол составил 19% (22 из 115). При применении циклоферона для профилактики ОРЗ и гриппа Е.И.Кондратьева отмечает снижение интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Показано, что препарат обладает цитопро-тективным действием на слизистую оболочку полости носа, снижает степень деструкции плоского и цилиндрического эпителия, повышает содержание лизоцима, увеличивает уровень s- IgA в слюне. При этом защитное действие препарата сохраняется в течение 6 месяцев. Циклоферон как средство экстренной неспецифической профилактики ОРЗ и гриппа в период неустойчивой эпидемической ситуации обеспечивает снижение частоты респираторных заболеваний и осложнений, сокращая длительность временной нетрудоспособности, связанной с уходом за детьми.

В.П. Тиминой показан выраженный клинический эффект при гриппе с включением *виферона*, наблюдалось ускорение купирования лихорадки

и преобладание критического снижения температуры, что можно объяснить противовирусным действием препарата. Осложнения наблюдались в 2.6 раза реже, чем в группе сравнения. Наблюдался протективный эффект в виде уменьшения частоты последующих ОРВИ в течение 3-6 месяцев. Разработана комбинированная схема профилактики гриппа у детей с нарушением иммунитета с применением вакцины «Ваксигрипп» и виферона. Препарат назначают за 5 дней до вакцинации. Нестеровой И.В. разработана и успешно применяется программа лечения детей часто болеющих вирусно-бактериальными инфекциями респираторного тракта, ЛОР-органов, гриппа и ОРВИ. Установлена выраженная клинико-иммунологическая эффективность дифференцированной терапии **вифероном** малыми, средними и высокими дозами препарата с учетом тяжести клинического течения заболевания и наличия вторичного иммунного дисбаланса. В результате получен эффект в виде сокращения в 2-3 раза числа острых эпизодов, ускорен выход в ремиссию, сократилось число осложнений в 3.5 раза. Балашова Е.В. (2007) определила роль иммунокорригирующей терапии в комплексном лечении пневмоний без определения возбудителя. Ею установлена необходимость использования иммунокорригирующих препаратов, но при выборе препарата между вифероном и циклофероном, предпочтение автором было отдано циклоферону.

Микоплазменная инфекция особенно актуальна в детском возрасте, в связи с возрастающим участием возбудителя микоплазмы пневмонии в развитии не только острых воспалительных процессов верхних и нижних дыхательных путей, но и в формировании рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания. Микоплазма пневмонии оказывает цитопатическое действие на клетки эпителия респираторного тракта, изменяя их метаболическую активность, 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 и В.П. Дриневского показало, что при включении циклоферона в терапию микоплазменной инфекции сокращается лихорадочный период, интоксикация, уменьшается длительность катарального симптома, бронхиальная обструкция (в среднем на 3-1.6 дней). Улучшение клинической симптоматики происходит на фоне усиления макрофагальной активности, активации синтеза интерферона (в 1.5-1.9 раз), снижения уровня TNF, нарастания концентрации иммуноглобулина А, включая и секреторный его компонент у 67 -87% пациентов. Положительное воздействие препарата на функциональную активность иммунокомпетентных клеток осо-

бенно важно для часто и длительно болеющих детей, имеющих в анамнезе аллергопатологию.

В последние годы особое внимание привлекает роль инфекционных агентов, которые могут изменить характер иммунного ответа организма. Н.В. Минаевой изучены особенности аллергопатологии у детей с синдромом нарушения противoinфекционной защиты и разработана схема лечебно-реабилитационных мероприятий, основанная на этиоиммунопатогенетических принципах, с применением циклоферона. Автор установила, что наиболее характерными нарушениями при сочетании инфекционного и аллергического синдромов являются дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета, высокая активность провоспалительных цитокинов, дизрегуляция интерфероногенеза, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов и бактериальной активности нейтрофилов у 70-88% больных. Применение циклоферона в комплексе с ацикловиром у детей с аллергической патологией с синдромом нарушения противoinфекционной защиты снижает уровень острой заболеваемости в 1.7 раза, уменьшает рецидивирование хронической герпесвирусной инфекции и долю детей с ЛОР-патологией в 1.9-2.6 раза, нормализуя измененные показатели иммунитета. Детям с манифестацией герпесвирусной инфекции (вирус простого герпеса), риском активации или высокой активностью противовирусного иммунитета к ВПГ рекомендуется терапия ацикловиром и циклофероном. При отсутствии манифестных форм ВПГ-инфекции или высоких титров антител к ВПГ рекомендуется лечение только циклофероном, без ацикловира.

В последние годы в Российской Федерации, несмотря на снижение общей заболеваемости среди детей, наблюдается рост числа осложненных форм гриппа и ОРВИ. У детей раннего возраста нарушения иммунного реагирования обусловлены инфицированием вирусами простого герпеса (1 и 2 типы), цитомегаловирусом. Под наблюдением В.В. Ивановой, Е.Н. Вершининой находились дети с уточненной этиологией ОРВИ (грипп, парагрипп, аденовирус, РС-вирус) с отягощенным преморбитным фоном. При обследовании детей частота выявления антител к герпесвирусам составила 77.4%. Применение циклоферона способствовало гладкому течению постинфекционного периода, предотвращало развитие осложненных форм инфекции. Применение циклоферона при неосложненных формах ОРВИ обеспечивало укорочение длительности периода интоксикации и лихорадки. При развитии у детей бронхолегочных осложнений эффективно применение циклоферона в комбинации с ликопидом, приводящее к сокращению продолжительности катарального синдрома. Циклоферон нормализует Т-клеточный иммунный ответ при неосложненном гриппе, а при ОРВИ циклоферон купирует общеинфекционный синдром. При пневмониях, ослож-

нивших течение гриппа, циклоферон обеспечивает мобилизацию в кровь CD8-лимфоцитов и ЕК-клеток, мобилизация ЦТЛ сопровождается угнетением ответа Т-лимфоцитов и стимуляцией синтеза Ig M и Ig G.

Исследованиями Л.В. Говоровой, В.В. Ивановой показано, что при бронхолегочных осложнениях, у больных ОРВИ с низкой интенсивностью свободнорадикального окисления, применение циклоферона обеспечивает нормализацию АКТГ и кортизола, рост в 3 раза ТТГ. У детей с высокой интенсивностью свободнорадикального окисления (неосложненные ОРЗ) применение циклоферона приводит к нормализации уровня кортизола, поддержанию на границе нижней нормы концентраций ТТГ и Т₃. При бронхолегочных осложнениях на фоне высокой интенсивности СРО циклоферон нормализует уровень кортизола, активность АКТГ повышается в 2 раза, снижая в 3 раза уровень соматотропного гормона (СТГ). При этом циклоферон обеспечивает легкое течение заболевания без развития осложнений, быстрое купирование симптомов инфекции (лихорадки и интоксикации).

Вакцинация 28 часто болеющих детей с рецидивирующими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей (Харит С.М., 2005-2006 гг.) была проведена дивакциной против кори и паротита (в возрасте $1,76 \pm 0,35$ лет), с применением 12.5% раствора циклоферона [1-я группа, в дозе 10 мг/кг массы 1 раз в 3 дня №5]. Две инъекции до начала вакцинации и три - в поствакцинальном периоде. Ревакцинировано дивакциной против кори и паротита и 22 ребенка ($6,2 \pm 0,58$ лет) на фоне приема циклоферона (2-я группа). Препарат назначали по 300 мг (по 2 таблетки в день) длительность курса 10 дней со дня начала вакцинации. В поствакцинальном периоде у 2 (7.1%) детей из 1- группы отмечалось наслоение ОРЗ, осложненное пневмонией. Остальные 26 (92.8%) детей переносили вакцинацию бессимптомно, а течение поствакцинального процесса было гладким. Во 2-й группе ревакцинированных детей 1 (9.1%) ребенок заболел ветряной оспой и 1 инфекционным мононуклеозом. У остальных 20 (90.1%) детей наблюдалось гладкое течение поствакцинального процесса. Таким образом, в 91.5% случаев течение поствакцинального периода было гладким. По данным исследований предыдущих лет, у детей с такими же изменениями в состоянии здоровья, при проведении коревой вакцинации, отмечалось наслоение интеркуррентных заболеваний более чем в 30 % случаев. При первичном введении вакцины у наблюдаемых детей 1-й группы, отмечался прирост антител к кори и паротиту с 14 дня от начала вакцинации, а выработка антител продолжалась в период от 45 до 60 дня после вакцинации. Без применения препарата прироста антител на этих же сроках у часто болеющих детей не происходит. При ревакцинации отмечен прирост (в 3-4 раза) титров антител к 45 дню.

По данным предыдущих исследований, проводимых нами, до 15% часто болеющих детей после ревакцинации остаются с низкими титрами антител. Иммунологические изменения были более выражены при применении таблетированной формы препарата. У часто болеющих детей, получавших циклоферон, увеличивалось число CD16+ клеток, обеспечивая гладкое течение вакцинального процесса и CD25+ клеток, определяя интенсивность антителообразования при ревакцинации. При этом снижался уровень ЦИК и увеличивалось количество CD95+ клеток, т.е. подавлялись аутоиммунные механизмы, провокация которых после коревой вакцинации является причиной ряда тяжелых поствакцинальных осложнений. Таким образом, применение циклоферона способствовало гладкому течению вакцинального процесса и более эффективному антителообразованию, пролонгируя его и стимулируя синтез антител на высоких и средних цифрах. Таблетированная форма циклоферона стимулировала увеличение NK-клеток, активированных лимфоцитов и клеток с маркером CD95+, снижала уровень циркулирующих иммунных комплексов. Воздействие на ЦИК и CD95+лимфоциты, является основанием для включения в иммунизацию часто болеющих детей с аутоиммунной патологией. Э.Н. Симованьш с соавт. (2007) изучена роль смешанной инфекции в формировании группы детей с ОРВИ. Заболевание протекало в моноформе у 77.9% детей, в виде микст-инфекции с хламидиями и микоплазией у 22.1% детей. Клинические симптомы включали наличие интоксикационного синдрома, лимфопролиферативного (у 100%), церебрального (у 60.2%), гастроинтестинального (у 47.7%), кардиального (у 42%) и артралгического (у 31% больных) синдромов. Патология нижних отделов дыхательного тракта встречалась у 92% детей с наличием микст-ЭБ-инфекции. Авторы делают вывод, что наличие микст-инфекции приводит к более тяжелому течению заболевания, а включение в программу лечения виферона и изопринозира способствует снижению ОРВИ, быстрому исчезновению симптомов заболевания и модуляции иммунного ответа по Th-2 типу.

Эффективность **биопарокса** у детей с ОРВИ изучала К.А. Угнич с соавт. (2007). Препарат включен с целью профилактики бактериальной инфекции (хроническая носоглоточная инфекция) или признаки ее активности. К 5-му дню лечения авторы отмечают эффект препарата в виде уменьшения симптомов ринита и ринофарингита, а к 10 дню исчезали симптомы трахеита, бронхита и ларинготрахеита. Автор обращает внимание на противовоспалительное действие препарата, аргументируя его возможность применения в амбулаторных условиях.

Л.В.Феклисовой с соавт. (2007) при острых клинических проявлениях респираторных заболеваний в 40% случаев имелось лабораторное подтверждение наличия оппортунистических инфекций – пневмоцистоза,

ЦМВ, ЭБВ, протекавших в виде моно (25%) и микст (15%) инфекций.

Т.И. Гарашенко (2007)¹² использовала *иммудон* у детей с ОРВИ с хроническим тонзиллитом. Показано saniрующее влияние *иммудона* на носительство гемолитического стрептококка группы А, на снижение активности воспалительных проявлений в глотке на фоне нормализации структуры небных миндалин, что уменьшает потребность в хирургических операциях. Автор наблюдала отсутствие осложнений у 50% детей в течение 3-х месяцев после окончания лечения, снижение заболеваемости наблюдалось в 2.9 раза, в 10 раз снизилась потребность в системном антибактериальном лечении.

Получены положительные результаты при применении *виферона* в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей (Самсыгина Г.М., Зайцева О.В.). Включение *виферона* способствовало уменьшению частоты ОРЗ, снижению частоты обострений бронхиальной астмы. Период ремиссии увеличивался до 4-6 месяцев, приступы астмы протекали более легко.

Е.А. Дондурей с соавт.(2007) при сочетанном повреждении респираторного и желудочно-кишечного тракта у детей старше 2-х лет применяла *арбидол* у 75 детей, остальные 75 человек получали плацебо. Авторы считают, что препарат быстро ликвидирует все симптомы инфекционного заболевания (сокращение лихорадочного периода, интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке и проявлений кишечного синдрома) и улучшает иммунологические параметры (повышение уровня sIg А и способности к индуцированной продукции интерферонов).

Л.С. Намазовой с соавт. (2007)¹³ для лечения и профилактики ОРВИ у ЧБД использовано местное применение *ИРС-19*, иммуномодулятора бактериального происхождения. Отмечено снижение заболеваемости в 2 раза, а число пропусков школьных занятий сокращлось в 4 раза. Клиническое улучшение состояния детей сопровождалось положительными изменениями цитокинового профиля (повышение интерферон-гамма, снижение уровня ИЛ-4 и ИЛ-8) – в сторону формирования Т-хелперного ответа 1 типа.

Г.А. Самсыгиной (2007) с целью «профилактики высокой частоты бактериальных осложнений у часто болеющих детей» использован *фузафунгин (биопарокс)* - антибиотик природного происхождения. Он обладает только местным действием, не оказывая системного воздействия на организм. Антибактериальный спектр действия препарата соответствует спектру основных бактериальных возбудителей респираторных заболеваний и их осложнений. Автор описывает противовоспалительное действие препарата, как при вирусном, так и при микробном генезе ОРЗ.

¹² Детские инфекции. -2007. -№1. -С.56-60.

¹³ Детские инфекции. -2007. -№2. -С.52-55.

Клиническая эффективность применения препарата подтверждена «необходимостью значительно меньшего количества лекарственных средств, чем в контрольной группе. В общей сложности, 91.7% всех пациентов выразили желание повторить курс терапии *биопароксом*¹⁴.

По мнению С.В. Бельмера¹⁵ (2007), даже обоснованное применение антибиотиков может привести к развитию серьезного дисбактериоза кишечника, следствием которого может быть колит. Совместное применение пробиотиков с антибиотиками позволяет снизить риск ассоциированного с антибиотиками дисбактериоза или уменьшить его тяжесть, эффект биопрепарата можно усиливать энтеросорбентами.

В структуре заболеваний органов пищеварения у детей доминируют воспалительные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (хронический эзофагит, гастродуоденит, гастрит). В большинстве случаев, впервые возникшая у детей патология верхних отделов ЖКТ, приобретает непрерывно рецидивирующее и хроническое течение. *Циклоферон* также применялся в группе детей больных ОРВИ с бактериальными осложнениями (отиты, лимфадениты, ангины, бронхиты, пневмонии). Клинический эффект проявлялся уменьшением интоксикации, снижением повышенной температуры тела, наблюдалось быстрое исчезновение бактериальных осложнений – исчезновение наложений на миндалины, уменьшение размеров региональных лимфоузлов, исчезновение болей в ухе, резкое уменьшение силы и частоты кашля. Антибиотики применялись лишь при пневмонии у 15.8% детей. Под наблюдением находились дети и с герпесвирусными инфекциями (61 ребенок) с клиникой инфекционного мононуклеоза и в сочетании с ОРЗ. Антибиотики в данной группе больных не применялись. У всех детей наблюдался позитивный клинический эффект, заключающийся в снижении температуры, уменьшении интоксикации, уменьшении налетов на миндалинах, снижении отека слизистой ротоглотки и лимфаденопатия. Авторы считают, что применение *циклоферона* у детей с бактериальными осложнениями позволяет резко снизить частоту применения антибиотиков, способствуя ускорению обратной динамики клинических проявлений.

Из других индукторов интерферона, разрешенных в детской практике, на фармацевтическом рынке России присутствует *амиксин* - обладает противовирусным и иммуномодулирующим эффектами, ингибирует трансляцию вирусспецифических белков в инфицированных клетках, вследствие чего подавляется репродукция вируса. Препарат относится к индукторам позднего интерферона. У препарата описаны (2003) не-

¹⁴ Детские инфекции.-2007.-№1.-С.52-56.

¹⁵ Детские инфекции.-2007.-№2.-С.44-48.

достатки, к которым относятся относительно высокая токсичность, образование устойчивых молекулярных комплексов с ДНК, что требует осторожности при его длительном применении. Применяется в детской практике у детей старше 7 лет.

АМИКСИН

Выпускается в виде таблеток по 0,125 г и 0,06 г.

Применение по 0,125 – 0,25 г в сутки в течение 2 дней, затем по 0,125 г через 48 часов; курс лечения при гриппе и ОРВИ продолжается в течение 1 недели; при гепатите А – 2 недели, гепатите В – 3 недели; нейровирусных инфекциях – 3-4 недели; при гепатите С, герпетических, цитомегаловирусных, хламидийных инфекциях – 4 недели.

Для профилактики гриппа и ОРВИ – по 0,125 г раз в неделю в течение 4-6 недель.

Побочные явления: аллергические реакции, диспептические явления, кратковременный озноб. Противопоказания: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, возраст детей до 7 лет. Известны и другие индукторы интерферона, к которым относятся *ридостин*, *ларифан*, которые в детской практике не зарегистрированы.

Изопринозин (инозитлекс, вируксан, метизопринол). Препарат каплевиден, богатых лимфоидной тканью. Значительное количество препарата обнаруживается в легких, почках и мозге. Выводится из организма с мочой. Описан противовирусный эффект, который обеспечивается связыванием с вирусной иРНК, что приводит к нарушению трансляции. Стимулирует образование позднего интерферона, динамика его продукции характеризуется 2 пиками, первый через 24 часа после введения и связан с продукцией интерферона - альфа. Второй пик – через 96 часов и связан с продукцией интерферона-гамма. Препарат показан при острых энцефалитах герпесвирусной этиологии, папилломатозе гортани. Препарат применяют в комплексе с химиотерапевтическими средствами. Дозы препарата для детей колеблются от 50 до 100 мг/кг массы тела. А.В.Васюниным (2007) показана эффективность применения *изопринозина* при ротавирусной и норовирусной инфекции у детей первого года жизни. У детей, получавших *изопринозин*, диарейный синдром «обрывался» через 1-3 дня от начала терапии, тогда как у детей, не получавших препарат, нормализация стула наступала к 5 дню.

Преимущества индукторов интерферона. Препараты не оказывают антигенного действия, способствуют синтезу сбалансированного количества эндогенного интерферона, что предотвращает развитие побочных эффектов. Однократное введение приводит к длительной продукции эндогенного интерферона. Обладают уникальной способностью стимулировать синтез

эндогенного интерферона в определенных органах и популяциях клеток. Низкая токсичность циклоферона, широкий спектр биологической активности, наличие иммуномодулирующей активности, хорошая растворимость в биологических жидкостях и способность легко выводиться из организма привлекают все больше исследователей, желающих изучать эти уникальные препараты.

Основным недостатком индукторов интерферона является то, что в некоторых случаях их применение не сопровождается синтезом интерферона вследствие гипореактивности организма.

К недостаткам отдельных препаратов следует отнести – высокую токсичность, образование устойчивых комплексов с ДНК (*амиксин*). Неспособность индуцировать синтез интерферонов при пероральном применении из-за быстрой инактивации ферментами желудочно-кишечного тракта (*ларифан* и *ридостин*, применяются только у взрослых).

Кагоцел в настоящее время проходит клинические исследования в детской практике, поскольку его применение разрешено у взрослых при герпесе и гриппе¹⁶.

У больных с инфекционным мононуклеозом А.Г. Боковым с соавт. (2007) была определена чувствительность лейкоцитов периферической крови к различным индукторам интерферона и иммуномодуляторам. Чувствительность определялась к *амиксину*, *неовиру*, *циклоферону*, *ридостину*, *ликопиду*, *имунофану*, *полиоксидонию*, *имуномаксу*.

Высокая чувствительность установлена к *циклоферону* и *полиоксидонию* у 82-80% пациентов, у *амиксина* и *неовира* (у 70.5%); к *ридостину*, *ликопиду* и *имунофану* чувствительность установлена у 74% больных, а к *иномаксу* – у 59% больных.

Ронколейкин[®] – рекомбинантный интерлейкин-2 человека, восстанавливает синтез эндогенного ИЛ-2 активированными CD4+ и CD8+ клетками и компенсирует дефицит эндогенного ИЛ-2. Ронколейкин[®] воздействует на иммунокомпетентные клетки, несущие на своей поверхности рецептор для ИЛ-2: NK-клетки, Т-хелперные лимфоциты, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты. Применение Ронколейкина[®] обеспечивает активацию клональной пролиферации и дифференциации Т- и В-лимфоцитов, регуляцию Th1/Th2 баланса, усиление эффекторного потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, усиление функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток, увеличение синтеза плазматическими клетками специфических иммуноглобулинов большинства изотипов, на-

¹⁶ См. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: Современная фармакотерапия. М., -2006.

ряду с уменьшением апоптоза мононуклеаров и нейтрофилов и отменой иммунологической толерантности. Ронколейкин®, опосредованно влияя на синтез других цитокинов, способствует адекватному взаимодействию иммунной, нервной, эндокринной и кроветворной систем.

Ронколейкин® разрешен к применению в педиатрии в том числе, и в неонатологии. Наиболее часто он используется в комплексной терапии гнойно-септических и инфекционных заболеваний, иммунопатогенез которых характеризуется недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета и эндогенной продукции ИЛ-2. Показанием к назначению Ронколейкина® являются тяжелые бактериальные инфекции (менингококцемия, гнойные и серозные менингиты, крупозная пневмония, инвазивные формы стрептококковой инфекции, рожа, холера, тифы, сальмонеллезы, шигеллезы), бактериальные инфекции с внутриклеточной локализацией (туберкулез, листериоз, иерсиниозы, бруцеллез, хламидиоз), персистирующие и хронические вирусные инфекции (хронические вирусные гепатиты, герпесвирусная инфекция, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом), ВИЧ-инфекция.

Таким образом, список противовирусных лекарственных препаратов, разрешенных для применения в детской практике, постоянно расширяется, эти препараты занимают достойное место при лечении различных патологических состояний, обеспечивая улучшение качества оказания медицинской помощи детскому населению.

РОНКОЛЕЙКИН®
Рекombинантный ИЛ-2 ЧЕЛОВЕКА

Селсис
 Злокачественные опухоли
 Пневмония
 Туберкулез
 Иммунодефицит, ВИЧ-инфекция
 Гепатит С
 Острый панкреатит
 Острый перитонит
 Урогенитальные инфекции

**IL-2 IL-6
 IL-3 IL-10**

Достоверное снижение:
 • летальности при сепсисе*, перитоните, диссеминированном панкреатите, пневмонии;
 • герпетичности и дисбактериальности ургематоза;
 • количества койко-дней.
 * по данным исследования в формате СОР (2003-2005)

Достоверное увеличение
 средней жизни при некоторых онкологических заболеваниях.

РОНКОЛЕЙКИН
 раствор для внутривенного введения

оптическое
 3 ампулы по 1 мл
 0,5 мг (200 000 МЕ)

BIOTECH

www.biotech.spb.ru
 тел.: (812) 346-60-16

IL-2
 IL-6
 TNF-α

Глава 4

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

ВИЧ-инфекция, в обиходе СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), отличается длительным течением, пестротой клинических проявлений и неблагоприятным прогнозом. К настоящему времени число ВИЧ-инфицированных в мире достигло около 50 млн., а число умерших превысило 6 млн. Если к этому добавить, что ежедневно заражается более 5000 человек, то можно с полным правом говорить о пандемии СПИДа.

В мире насчитывается 1.2 млн. ВИЧ-инфицированных детей, причем более 1 млн. из них живет в Африке. Заболеваемость детей младше 15 лет в США сократилась с 2500 до 400-600 случаев в год, сегодня в США насчитывается от 10 000 до 20 000 ВИЧ-инфицированных детей. Это число довольно стабильно, поскольку продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных детей растет. Почти 90% детей инфицируются вирусом за счет вертикального пути передачи инфекции (внутриутробно). Растет доля женщин, заразившихся инфекцией гетеросексуальным путем при половых контактах. Инъекционная наркомания сохраняет свою роль в распространении инфекции. С ней связана примерно треть случаев заражения женщин детородного возраста. У детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, инфекция развивается в 13-40% случаев. Заражение ребенка зависит от множества факторов, включая состояние матери и акушерские вмешательства. Высокая концентрация вирусной РНК в крови у матери, недоношенность и контакт с материнской кровью повышают риск передачи ВИЧ. В настоящее время выработаны четкие показания начала антиретровирусной терапии, при этом ключевыми критериями начала лечения являются: наличие и степень тяжести симптомов ВИЧ-инфекции, количество CD4⁺ Т-клеток, уровень «вирусной нагрузки».

Таблица 4.1.
Показания для начала терапии хронически ВИЧ-1-инфицированных пациентов (FDA USA)

| Клиническая форма | Количество CD4 ⁺ Т клеток | Значение РНК ВИЧ плазмы крови | Рекомендация |
|--|--|-------------------------------|--|
| Тяжёлые симптомы (невъясненная лихорадка или диаррея более 2-4 недель, необъяснимая потеря массы тела более 10%). Заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией: оральный кандидоз и др. (A1) | Любое количество | Любое значение | Лечение |
| Бессимптомная (A1) | CD4 ⁺ Т клеток менее 200/мм ³ | Любое значение | Лечение |
| Бессимптомная (B1) | CD4 ⁺ Т клеток более 200/мм ³ , но менее/равно 350/мм ³ | Любое значение | Лечение необходимо назначать после исчерпывающего обсуждения с каждым пациентом всех за и против |
| Бессимптомная (C1) | CD4 ⁺ Т клеток более 350/мм ³ | Более 100 000 | Большинство клиницистов рекомендуют воздержаться от лечения, но некоторые настаивают на лечении |
| Бессимптомная (D1) | CD4 ⁺ Т клеток более 350/мм ³ | Менее 100 000 | Воздержаться от лечения |

ОСНОВНЫЕ СХЕМЫ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Препараты подразделяются на четыре основные группы.

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ).
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ).
3. Ингибиторы протеазы (ИП).
4. Ингибиторы фузии (ИФ).

Схемы лечения

1. Начальные схемы лечения пациентов, ранее не получавших терапию.
2. Схемы лечения пациентов длительно лечившихся, при неэффективности предыдущей схемы назначения препаратов.

Начальные схемы лечения

1. Схемы, основанные на ненуклеозидном ингибиторе обратной транскриптазы.
2. (1 ННИОТ+2 НИОТ)

Схема трёх НИОТ используется, когда в силу различных причин (в частности, выраженной чувствительности к побочным эффектам препаратов или несовместимые лекарственные взаимодействия) затруднительно использовать рекомендуемые и альтернативные схемы терапии, основанные на ННИОТ и ИП, а также, когда возможности терапии исчерпаны в связи с развитием резистентности к препаратам других схем.

Преимуществами терапии 3-НИОТ являются редкое взаимодействие с другими препаратами, малое количество таблеток для приёма, наличие комбинированных препаратов и избежание потенциальных побочных эффектов препаратов ННИОТ и ИП. Однако, данная схема значительно уступает в противовирусной активности схемам основанным на ННИОТ и ИП.

Предпочтительные схемы

| | | | | |
|-----------|---|-------------------------------|---|----------------------------------|
| Ифавиренц | + | Зидовудин или Тенофовир | + | Ламивудин или Эмтрицитабин |
|-----------|---|-------------------------------|---|----------------------------------|

Альтернативные схемы

| | | | | |
|-----------|---|---|---|----------------------------------|
| Ифавиренц | + | Диданозин или Абакавир или Ставудин | + | Ламивудин или Эмтрицитабин |
|-----------|---|---|---|----------------------------------|

Схемы, основанные на ингибиторе протеазы (1 или 2 ИП + 2 НИОТ)

Предпочтительные схемы

| | | | | |
|---------------------|---|-----------|---|----------------------------------|
| Лопинавир/ритонавир | + | Зидовудин | + | Ламивудин или Эмтрицитабин |
|---------------------|---|-----------|---|----------------------------------|

Альтернативные схемы

| | | | | |
|-------------------------|---|-----------|---|--------------|
| Атазанавир | | Зидовудин | | |
| Фосампренавир | | Ставудин | | |
| Ритонавир/Фосампренавир | + | Тенофовир | + | Ламивудин |
| Ритонавир/Идинавир | | Абакавир | | Эмтрицитабин |
| Нелфинавир | | Диданозин | | |
| Ритонавир/Саквинавир | | | | |

| | | | | |
|---------------------|---|--|---|---------------------------|
| Лопинавир/ритонавир | + | Абакавир Ставудин Тенофовир Диданозин | + | Ламивудин Эмтрицитабин |
|---------------------|---|--|---|---------------------------|

Схема: три нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (3 НИОТ)

| | | | | |
|----------|---|-----------|---|-----------|
| Абакавир | + | Зидовудин | + | Ламивудин |
|----------|---|-----------|---|-----------|

Критерии выбора комбинации и схем назначения препаратов

- механизм действия препарата (активность препарата в отдельности и при взаимодействии с другими препаратами)
- удобство применения и оценка приверженности пациента лечению.
- резистентность к препаратам.
- ограничения безопасности и эффективности терапии,
- резистентность.

Москалевой Е. В., Смирновой С.В., Петровой А. Г. (2007) впервые в Восточно-Сибирском регионе выполнено изучение клинических и иммунологических особенностей ВИЧ-инфекции в динамике заболевания у детей с подтвержденным перинатальным инфицированием. Основными клиническими признаками ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным инфицированием, являются проявления инфекционного и лимфопролиферативного синдромов иммунной недостаточности, отставание

физического и нервно-психического развития. Иммунные нарушения у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией характеризуются изменениями в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, в системе факторов неспецифической защиты и наличием иммунной девиации в пользу Th2 ответа.

Выявленные клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции у детей при перинатальном инфицировании могут ориентировать в назначении патогенетически обоснованной терапии и мероприятий по профилактике острых респираторных и оппортунистических заболеваний.

Наиболее часто диагноз перинатальной ВИЧ-инфекции у детей устанавливается в возрасте до 2 лет, из них у 68,2% детей в возрасте - 1 года 6 месяцев. В момент установления ВИЧ-инфекции в большинстве случаев, определялась стадия вторичных заболеваний (65,1%), преимущественно стадия 4А (44,4%). Стадия 4В определялась у 15,9%, а 4В у 4,8% детей. Латентная стадия заболевания установлена в 34,9% случаях, при этом субклиническая стадия определялась первично у детей только до 4 лет.

Отставание физического и нервно-психического развития, поражение центральной нервной системы, гепатолиенальный синдром, генерализованная лимфаденопатия, рецидивирующие бактериальные инфекции ЛОР-органов встречаются у 100% (n=63) детей с установленным диагнозом перинатальной ВИЧ-инфекции независимо от клинической стадии болезни, поэтому их можно считать ранними облигатными диагностическими маркерами. Частыми проявлениями ВИЧ-инфекции является анемия (90,5±3,7%) и повторные пневмонии (71,4±5,7%) от 2 до 6 раз в год.

Таблица 4.2.
Клинические проявления перинатальной ВИЧ-инфекции у детей до момента установления диагноза

| Клинический признак | Количество детей (n=63) | Распространенность (%) |
|--|-------------------------|------------------------|
| 1 | 2 | 3 |
| Отставание нервно-психического развития Отставание физического развития | 63 | 100±5,97 |
| Поражения нервной системы | 63 | 100±5,97 |
| Генерализованная лимфаденопатия | 63 | 100±5,97 |

| 1 | 2 | 3 |
|-------------------------------------|----|----------|
| Гепатоспленомегалия | 63 | 100±5,97 |
| Рецидивирующие инфекции ЛОР-органов | 63 | 100±5,97 |
| Гнойный риносинусит | 55 | 87,3±4,7 |
| Рецидивирующий бронхит | 35 | 55,5±6,3 |
| Повторные пневмонии | 45 | 71,4±5,7 |
| Грибковые поражения слизистых | 36 | 57,5±6,2 |
| Анемия | 57 | 90,5±3,7 |

Примечание: при $P=100$, ошибка доли рассчитана по методике Л.С.Каминского

На момент установления стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции в анамнезе частота повторных пневмоний была выше в 2,7 раза ($p<0,001$), распространенность бактериальных воспалений слизистой и пазух носа, хронического диарейного и тромбоцитопенического синдромов выше ($p<0,01$), чем у детей, находящихся в латентной стадии ВИЧ-инфекции. При исследовании клинических признаков иммунной недостаточности на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции клинические проявления иммунодефицитного состояния обнаруживаются у всех детей. Мишенями для инфекционных повреждений являются органы и системы, выполняющие функцию барьера для инфекций, а также участвующие в процессах иммуногенеза. Клинические проявления инфекционного процесса характеризуются наличием высокой частоты заболеваний бактериальной, вирусной, грибковой этиологии. При этом, по классификации CDC, на основе относительного и абсолютного количества $CD4^+$ -клеток, к первой иммунологической категории в период установления диагноза ВИЧ-инфекции были отнесены 53,4%, ко второй – 37,3%, к третьей – 9,3 % детей.

В сыворотке крови ВИЧ-инфицированных детей выявлено увеличение концентрации IL-4 ($p<0,05$) и снижение INF-гамма ($p<0,05$). Исследование в динамике концентраций IL-4, IL-1 β , IL-8 и INF- γ позволило выявить увеличение концентрации INF- γ , и снижение концентрации IL-4, IL-1 β , IL-8 в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных детей через 6 месяцев после начала программы профилактики. Увеличение концентрации INF- γ при одновременном снижении IL-4 говорит в пользу активации Th1-типа и индукции клеточного ответа, что является благоприятным фактором для течения ВИЧ-инфекции.

Таким образом, возраст ребенка с перинатальным ВИЧ-инфицированием на момент установления диагноза влияет на прогноз заболевания. Чаще всего впервые диагноз перинатальной ВИЧ-инфекции устанавливался детям в возрастном диапазоне от 4 месяцев до 6 лет. При позднем установлении диагноза дети находились в более тяжелых клинических стадиях ВИЧ-инфекции – стадии вторичных заболеваний.

Таким образом, для раннего установления диагноза перинатальной ВИЧ-инфекции, в период наблюдения рекомендовано наряду с эпидемиологическим анамнезом учитывать наличие облигатных клинических маркеров ВИЧ-инфекции: отставание физического и нервно-психического развития, гепатолиенальный синдром, генерализованную лимфаденопатию, рецидивирующие заболевания ЛОР-органов, особенно при их сочетании с хроническим диарейным синдромом, анемией, рецидивирующими пневмониями, рецидивирующими бронхитами, грибковыми поражениями.

Таблица 4.3.
Градация иммунодефицита у детей младше 13 лет
{цит. по П. Оффит (2006)}

| Степень иммунодефицита (ИД) | ≤ 1 года Число CD4+ и % | 1-5 лет Число CD4+ и % | 6-12 лет Число CD4+ и % |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Нет иммунодефицита | ≥1500, ≥25 | ≥1000, ≥25 | ≥500, ≥ 25 |
| Умеренный | 750-1499 15-24 | 500-999 15-24 | 200-499 15-24 |
| Тяжелый | До 750 До 15 | До 500 До 15 | До 200 До 15 |

Данные Центра по контролю заболеваемости США

Прогноз при вертикальной передаче инфекции зависит от сроков и характера первых проявлений инфекции у ребенка. Примерно у 15-20% детей инфекция проявляется рано (в среднем к 4 месяцам жизни) и без лечения на 1-м году жизни приводит к СПИДу. У большинства детей бессимптомный период длится до 5 лет. С появлением ингибиторов протеазы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, а также схем профилактики оппортунистических инфекций отмечено в большинстве специализированных педиатрических клиник снижение как заболеваемости оппортунистическими инфекциями, так и смертности детей, у которых комбинированная терапия позволила добиться улучшения и стабилизации состояния иммунной системы.

Таблица 4.4.
 Антиретровирусные средства, применяемые у детей
 цит. по П.Оффит (2006)

| Препарат | Доза для новорожденных | Доза для детей | Доза для взрослых | Лекарственные формы | Побочные эффекты |
|-------------|--|--|---|---|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Зидовудин | 2 мг/кг внутри, каждые 6 ч | 90-180 мг/м ² внутри каждые 6-8 ч | 200 мг каждые 8 ч 300 мг каждые 12 ч | Сироп- 10мг/мл Капсулы -100 мг Таблетки-300 мг Раствор для инъекций-10 мг/кг | Анемия, нейтропения, тошнота, головная боль, миопатия, гепато- токсичность |
| Диданозин | 50 мг/м ² каждые 12 ч | 120 мг/ м ² каждые 12 ч | До 60 кг – 125- 250 мг в сутки; Более 60 кг -200-400 мг 1 раз в сутки | Раствор для детей- 10 мг/мл; Жевательные таблетки-25, 50, 100, 150 мг Капсулы с замедленным высвобождением – 125, 200, 250, 400 мг | Понос, боль в животе, тошнота, рвота, панкреатит, депигментация сетчатки |
| Ламивудин | 2 мг/кг каждые 12 час | 4 мг/кг внутри каждые 12 час | До 50 кг – 2 мг/кг каждые 12 ч Более 50 кг – 150 мг каждые 12 ч внутри | Раствор- 5 и 10 мг/мл; Таблетки 100 и 150 мг | Головная боль, бессонница, слабость, понос, панкреатит, нейропатия |
| Ставудин | - | 1 мг/кг каждые 12 ч внутри | 30-40 мг каждые 12 ч внутри | Раствор – 1 мг/мл; Капсулы – 15,20,30,40 мг | Головная боль, тошнота, нейропатия, панкреатит, расстройства сна |
| Зальцитабин | - | 0.01мг/кг внутри каждые 8 час | 0.75 мг внутри каждые 8 ч | Таблетки-0.375 и 0.75 мг Сироп 0.1мг/мл | Нейропатия, панкреатит, головная боль, тошнота, язвы на слизистой желудочно- кишечного тракта |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|-----------------------------|--|---|
| Абакавир | - | 8 мг/кг внутри каждые 12 ч | 300 мг внутрь каждые 12ч | Раствор – 20 мг/мл Таблетки- 300 мг | Аллергические реакции (5%); тошнота, рвота, головная боль, лихорадка, снижение аппетита, сыпь, слабость |
| Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы | | | | | |
| Эфавирез | - | 10-15 кг-200 мг 15-20 кг-250 мг 20-25 кг-300 мг 25.5-35.5 кг- 350 мг 32.5-40кг- 400 мг Более 40 кг - 600 мг Прием 1 раз в сутки | 600 мг 1 раз в сутки | Капсулы- 50,100,200 мг | Токсикодермия, сонливость, бессонница, спутанность сознания, галлюцинации, ночные кошмары, возбуждение, часто лекарственные взаимодействия |
| Делавирдин | - | - | 400 мг внутрь каждые 8 ч | Таблетки - 100 мг | Токсикодермия, головная боль, утомляемость, тошнота, лекарственные взаимодействия |
| Ингибиторы протеазы ВИЧ | | | | | |
| Индинавир | - | - | 800 мг внутрь каждые 8 ч | Капсулы-200 и 400 мг | Гипербили- рубинемия, мочевые камни, тошнота, боль в животе, кетацидоз, гипергликемия, гиперхолесте- ринемия, липидистрофия |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------|---|--|--|---|--|
| Ритонавир | - | 400 мг/м ² внутри каждые 12 ч | 600 мг внутри каждые 12 ч | Раствор для приема внутри- 80 мг/мл Капсулы-100 мг | Тошнота, рвота, понос, сниже- ние аппетита, парестезия в околоротовой области, гепато- токсичность, кетоацидоз, гипергликемия, гиперхолесте- ринемия, липо- дистрофия |
| Саквинавир | - | - | 600 мг каждые 8 ч 1200 мг каждые 8 ч | Твердые желатиновые капсулы - 200 мг Мягкие желатиновые капсулы - 200 мг | Тошнота, рвота, понос, сниже- ние аппетита, парестезия в околоротовой области, гепа- тотоксичность, кетоацидоз, гипергликемия, гиперхолесте- ринемия, липо- дистрофия |
| Ампренавир | - | Раствор для приема внутри-22.5 мг/ кг каждые 12 ч или 17 мг/кг каждые 8 ч Капсулы -20мг/ кг каждые 12 ч или 15 мг/кг каждые 8 ч | 1200 мг внутри каждые 12 ч | Раствор для приема внутри- 15мг/мл Капсулы-50 и 150 мг | Тошнота, рвота, понос, парестезия в околоротовой области, гепа- тотоксичность, кетоацидоз, гипергликемия, гиперхолесте- ринемия, липо- дистрофия |
| Нелфинавир | - | 20-30 мг/кг каждые 8 ч | 750 мг внутри каждые 8 ч или 1250 мг внутри каждые 12 ч | Таблетки 250 мг | Понос, боль в животе, астения, кетоацидоз, гипергликемия, гиперхолесте- ринемия, липо- дистрофия |

В целом, стратегия антиретровирусной терапии, несмотря на большой арсенал разнообразных препаратов (табл. 4.4.), остаётся сложной задачей.

Из препаратов группы индукторов интерферона детально изучен **циклоферон**, который может быть использован на ранних стадиях заболевания (2Б, 2В, 3А) вместе или после окончания антиретровирусной терапии. Препарат включен в федеральный стандарт оказания медицинской помощи при ВИЧ-инфекции (приказ № 612 от 17.08. 2006 г Минздравсоцразвития). Лучший результат циклоферонотерапии получен при уровне CD4<500 (но не ниже 200) и уровне вирусной нагрузки до 30.000 копий в 1 мл. Результат терапии сопровождался стабилизацией показателей клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+). Наблюдалось снижение вирусной нагрузки (<200 копий РНК ВИЧ в 1мл) и положительная динамика клинической симптоматики. Имеется положительный опыт длительного использования циклоферона для приостановки прогрессирования ВИЧ-инфекции и снижения тяжести оппортунистических заболеваний (герпетические инфекции, бактериально-грибковые осложнения).

В.Н. Тимченко (2007) отмечает положительный опыт применения анаферона детского для профилактики и лечения ОРВИ у детей с ВИЧ-инфекцией, перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. Профилактическое применение анаферона детского позволило снизить на 30% количество детей, заболевших ОРВИ, при этом частота повторных ОРВИ у детей, получавших анаферон, сократилась в 2 раза. Отмечено сокращение в 1,5-2,3 раза продолжительности клинических симптомов ОРВИ, уменьшение присоединения бактериальной инфекции.

В настоящее время применяется методика иммунотерапии ВИЧ-инфицированных с использованием препаратов рекомбинантного интерлейкина-2. Применение **Ронколейкина**® способствует более эффективной нормализации нарушенного при ВИЧ-инфекции цитокинового баланса, приводит к более полному и адекватному восстановлению количественных показателей и функциональной активности наиболее важного в противовирусном отношении эффекторного звена клеточного иммунитета - естественных киллеров и цитотоксических CD8+ лимфоцитов. Снижается их готовность к апоптозу и увеличивается цитотоксическая активность. При включении Ронколейкина® в схему комплексного лечения ВИЧ-больных наблюдается сокращение количества простудных заболеваний и оппортунистических инфекций, удлиняется период ремиссии, происходит улучшение качества жизни пациентов и переносимость антиретровирусной терапии. Применение Ронколейкин®

целесообразно при появлении признаков вторичного иммунодефицита, снижении содержания CD4+ лимфоцитов в крови ниже 500 в мкл, в качестве предоперационной подготовки при проведении плановых оперативных вмешательств, перед началом проведения антиретровирусной терапии (Попович А.М., Егорова В.Н., 2006).

Глава 5

ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Герпесом называют инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса типа 1 и типа 2. Это ДНК-содержащий вирус из семейства герпесвирусов, в группу герпесвирусных инфекций входят цитомегаловирус, вирус Зостер, вирус Эпштейн-Барр и герпес вирусы типов 6, 7, 8 (табл. 5.1.)¹⁷.

*Таблица 5.1.
Герпетические инфекции
(цит. по Д. Бернштейн с соавт., 2006)*

| Возбудитель | Синоним | Клиническая форма | Лечение |
|-----------------------------|-------------------------------|---|------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Герпесвирус человека типа 1 | Вирус простого герпеса типа 1 | Герпес лица и полости рта, энцефалит, кератит, конъюнктивит, панариций | Ацикловир |
| Герпесвирус человека типа 2 | Вирус простого герпеса типа 2 | Герпес половых органов, герпес новорожденных, серозный менингит | Ацикловир |
| Герпесвирус человека типа 3 | Вирус varicella-zoster | Ветряная оспа, опоясывающий лишай | Ацикловир |
| Герпесвирус человека типа 4 | Вирус Эпштейн-Барр | Инфекционный мононуклеоз, лимфопролиферативный синдром у лиц с нарушениями иммунитета | Ганцикловир, фоскарнет |
| Герпесвирус человека типа 5 | Цитомегаловирус | Мононуклеозоподобный синдром, пневмония, гепатит у лиц с нарушениями иммунитета | Симптоматическое |

¹⁷ Д.Бернштейн. Инфекции, вызываемые герпесвирусами //Инфекционные болезни у детей. М., 2006.,Практика

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------------------|---|--|------------------|
| Герпесвирус человека 6 типа | - | Внезапная экзантема, лихорадочное заболевание, эпилептические припадки | Симптоматическое |
| Герпесвирус человека 7 типа | - | Внезапная экзантема | Симптоматическое |
| Герпесвирус человека 8 типа | - | Саркома Капоши | Симптоматическое |

Среди этиологических факторов перинатальной патологии одно из важнейших мест занимают вирусные инфекции, вызываемые вирусами семейства *Herpesviridae*, в частности, вирусом цитомегалии (ЦМВ) и вирусом генитального герпеса (ВПГ-2,1). По данным Комитета экспертов ВОЗ, около 1,5 % новорожденных инфицированы антенатально ЦМВ и 0,3 % - ВПГ. Ряд авторов считает ВПГ-2 этиологическим агентом карциномы шейки матки. ЦМВ рассматривают как онкогенный ДНК – содержащий вирус. Особенное внимание обращено на иммуносупрессивную активность ЦМВ и ВПГ, приводящую к развитию вторичного иммунодефицита.

Лечение герпетической инфекции, несмотря на большое количество предложенных в последние годы антивирусных препаратов, остается трудной задачей.

У больных с инфекционным мононуклеозом А.Г. Боковым с соавт. (2007) определена чувствительность лейкоцитов периферической крови к различным индукторам интерферона и иммуномодуляторам. Высокая чувствительность установлена к *циклоферону* и *полиоксидонию* (у 82-80% пациентов), к *амиксину* (у 70,5%); к *ридостину*, *ликопиду* и *имунофану* чувствительность установлена у 74% больных, а к *иномаксу* – у 59% больных.

Известные ранее антигерпетиками весьма многочисленны и широко варьируют по механизму действия (табл. 5.2.). В целом, препараты для лечения герпеса составляют около 80 % известных антивирусных препаратов. Возникает вопрос, почему при таком обилии и разнообразии антигерпетиков, заболевания этой группы остаются плохо контролируемы. Среди возможных причин этой ситуации назовем следующие:

- Пестрота клинических поражений (от местных до генерализованных процессов);

- Отсутствие радикальных способов терапии – недостижимость полного удаления вируса из организма;
- Вариабильность чувствительности больных к используемым препаратам;
- Развитие резистентности вируса к лекарственным средствам;
- Необходимость использования иногда достаточно сложных схем комбинированной терапии с применением 3-4 препаратов;

Выработка многими вирусами в процессе эволюции механизмов, способствующих их выживанию путем модификации эффективности иммунного ответа хозяина (молекулярная мимикрия, т.е. общие антигены вируса и тканей хозяина).

*Таблица 5.2.
Антигерпетические препараты*

| Класс соединений | Препараты |
|----------------------------|--|
| Химиопрепараты | Ара-А, ацикловир, (ацикловир Гексал, ацикловир-Акри, виролекс, герпесин, Зовиракс, медовир, суправиран, цикловир, цикловакс) бонафтон, гевизош, дексаметазон, керецид, оксолин |
| Интерфероны и их индукторы | Виферон, интерлок, интерферон бета, интрон-А, метилглюкамин акридоацетат (циклоферон), полудан, реаферон, реальдирон |
| Иммуномодуляторы | Инозин, левамизол, продигиозан, Т-активин, эксальб |

Список возможных причин может быть продолжен, однако, даже в таком виде, он дает представление о сложности задачи. К сказанному следует добавить, что в последние годы все большее значение приобретают смешанные инфекции, биологической основой возникновения которых является высокая восприимчивость человека при одновременной интенсивной циркуляции возбудителей среди населения.

При микст-инфекции в отношении инфекционных агентов чаще наблюдается взаимостимуляция. Естественно, что терапия в этих случаях особенно сложна и ее успех зависит от правильного выбора противовирусных препаратов, их дозировки и длительности применения.

Химиотерапия герпеса основана на способности препаратов избирательно нарушать процесс взаимодействия ВПГ и клетки, включать цикл развития вируса простого герпеса на стадиях синтеза вирусной ДНК и

сборки вирусных частиц, тормозя их репродукцию, что приводит к вирусостатическому эффекту.

Велико значение противовирусных средств в лечении рецидивирующих форм простого герпеса с поражением кожи и слизистых оболочек. Можно констатировать, что наступает эпоха антигерпетических препаратов второго поколения, к которым относятся препараты из группы аномальных нуклеозидов (*валацикловир, ганцикловир, фамцикловир, пенцикловир*). Тем не менее, ни один из современных антигерпетических препаратов не предотвращает ни перехода вируса в латентное состояние, ни возникновения рецидивов после отмены препаратов. Однако уменьшение остроты обострения и удлинение периодов ремиссии заболевания является очень важным результатом применения антигерпетических препаратов.

Для достижения максимального терапевтического эффекта, а также предупреждения появления резистентных штаммов ВПГ наиболее целесообразным является, по-видимому, использование препаратов с различным механизмом действия.

К наиболее широко используемым в мировой клинической практике противогерпетическим средствам относятся *ацикловир (зовиракс, виroleкс), валацикловир (валтрекс), фамцикловир (пенцикловир), ганцикловир*, эффективность которых показана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. Очень важным качеством ацикловира является его безопасность и высокая эффективность. При приеме ацикловира выраженный клинический эффект наблюдается у 75 – 95 % больных. *Ацикловир* нашел свое применение для лечения всех форм герпетической инфекции. Выраженная противогерпетическая активность, малая токсичность, наличие нескольких лекарственных форм (мазь, таблетки, крем, суспензия, раствор для внутривенного введения) позволяют широко и эффективно использовать препарат в медицинской практике. Местное применение препарата менее эффективно, чем его системное использование. Одним из недостатков ацикловира является его плохая биодоступность (15 – 20 %). В связи с этим, препарат приходится принимать почти каждые 4 часа 5 раз в день, что создает неудобства для пациентов и снижает эффективность лечения. Вместе с тем, центр по контролю и профилактике заболеваний в США считает достаточным и трехразовый прием препарата. Установлено, что у 57 % пациентов, страдающих рецидивирующим герпесом (РГ), в процессе лечения развивается резистентность к ацикловиру или он изначально не оказывает лечебного действия. Механизм возникновения резистентности связан со снижением активности или отсутствием вирусной тимидинкиназы, повреждением субстратной специфичности

этого фермента и появлением мутаций в гене ДНК-полимеразы. В связи с тем, что биодоступность ацикловира минимальна, в течение последних 10 лет разрабатывались различные его новые аналоги. Более новыми антигерпетическими препаратами являются *валацикловир (валтрекс)* и *фамцикловир (пенцикловир)*. При создании валацикловира преследовалась цель – улучшить фармакокинетические свойства ацикловира при приеме внутрь. Валацикловир (валтрекс) по клинической эффективности в лечении острых и профилактике рецидивирующих герпесвирусных инфекций на 25–40% превосходит ацикловир. Валацикловир является особенно эффективным препаратом при лечении привычного невынашивания беременности, а также в случае профилактики генитального герпеса и цитомегаловирусной инфекции одновременно.

Фамцикловир (Фамвир) по клинической эффективности весьма близок к валацикловиру, фамцикловир в 75–100 раз активнее валацикловира. В свою очередь валацикловир в 160 раз активнее фамцикловира, тропен к вирусной ДНК-полимеразе, что императивно обрывает процесс наращивания цепи вирусной ДНК.

Фамцикловир трансформируется в организме в активное противовирусное соединение *пенцикловир*, эффективное в отношении герпесвирусов. Пенцикловир достигает инфицированных ВПГ клеток, где превращается в трифосфат, под действием тимидинкиназы. Биодоступность фамцикловира составляет 77%, у ацикловира 22% у валацикловира 57%.

При развитии резистентности возможно применение других противовирусных препаратов – *ганцикловира (цимевена)*, *фоскарнета*, *цидофовира* или *местно трифлуридина*.

Ганцикловир – ациклический нуклеозид, наиболее эффективно подавляющий репликацию герпесвирусов. При цитомегаловирусной инфекции он в 25 – 100 раз более эффективен, чем валацикловир или фамцикловир. Однако, из-за высокой гемо- и гепатотоксичности применение ганцикловира ограничено.

Список специфических противогерпетических препаратов дополнен *фоскарнетом*, представляющим собой конкурентный ингибитор пирофосфата и обладающий широким спектром противовирусной активности. Препарат угнетает ДНК-полимеразу герпесвирусов. Вместе с тем, необходимо отметить, что этот фосфорсодержащий препарат обладает токсичностью, что в ряде случаев ограничивает его применение.

Значительно уступают ацикловиру по своей терапевтической активности, противовирусные препараты *бривудин*, *рибамидил*, *метисазон*. На второй план отошли и ранее применяемые при герпетических инфек-

циях вирулицидные препараты - *бонафтон*, *флакозид*, *хелитин*, *флореналь*, химиопрепарат - *аллизарин*.

Специфическая химиотерапия герпетических поражений гениталий может включать применение других противовирусных препаратов, таких как *оксолин* (0,25%, 0,5%, 1%, 2 % и 3% мазь), *теброфен* (2%, 3%, 5% мазь), *фоскарнет* (3% крем), *тромонтадин* (1% мазь), *бонафтон* (0,25%, 0,5%, 1 % мазь). Эти препараты наносятся на очаги поражения 2-4 раза в день в течение 5-14 дней.

Для лечения герпетических поражений кожи и слизистых может использоваться *12.5% раствор циклоферона и также 5% линимент циклоферона*, который наносится на пораженные участки 2-3 раза в день в течение 5-7 дней.

Интересные результаты получены при сравнительном изучении оценки эффективности двух схем применения *циклоферона* в терапии генитального герпеса. Первая схема включала комбинированное применение таблеток ацикловира (АЦ) и циклоферона (ЦФ). Вторая схема включала назначение таблетированной формы циклоферона (тЦФ) и 5% линимента циклоферона (лЦФ) для местного лечения. Исследование индивидуальной чувствительности клеток периферической крови показало, что в 70% случаев лейкоциты крови больных генитальным герпесом чувствительны к циклоферону, а в ходе лечения отмечалась тенденция увеличения чувствительности лейкоцитов к воздействию циклоферона.

Иммунокомпетентные клетки находятся в состоянии рециркуляции, обеспечивая реализацию иммунного ответа. Содержание в крови мононуклеаров отражает состояние активации иммунной системы, поскольку мононуклеарные клетки (лимфоциты) выполняют эффекторные и регуляторные функции, а гранулоциты, свидетельствуя о наличии острого процесса, уничтожают чужеродный антиген, формируя очаг воспаления. Соотношение абсолютного числа мононуклеарных клеток к гранулоцитам, оцениваемое по клеточным элементам периферической крови пациентов, отражает динамику воспалительного (инфекционного) процесса. В связи с этим была изучена картина периферической крови больных, проведена оценка соотношения мононуклеаров к гранулоцитам, а в качестве дополнительного теста оценки эффективности иммунокорректирующей терапии, рассчитан индекс стимуляции (по М.П.Бакулину). В группе больных с благоприятным течением заболевания соотношение мононуклеаров к гранулоцитам практически не отличалось от уровня здоровых лиц (колебания от 0,3 до 0,5), а в группах больных с обострением инфекции это соотношение было снижено в 1,4-1,6 раза, указывая на продолжающийся инфекционно-воспалительный процесс. Это подтверждено и при сравнительной оценке иммунокорректирующей

щей терапии (индекс стимуляции по М.П.Бакулину). У пациентов, на фоне лечения не имевших обострения герпеса в течение 6 месяцев, суммарный индекс стимуляции составил 29,2%, а у больных с обострением герпеса в течение полугода – 15,3%.

Таблица 5.3.
Динамика индекса стимуляции по М.П.Бакулину
в зависимости от эффективности проводимой терапии

| Препараты | Течение заболевания | Индекс стимуляции | Суммарный индекс стимуляции |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------------|
| Циклоферон Комбинированная терапия | А) без обострения | 25,0 33,3 | 29,2 |
| Циклоферон Комбинированная терапия | Б) с обострением | 25,8 10,5 | 15,3 |

Оценивая эффективность проведенной терапии, необходимо отметить отсутствие существенных различий при использовании двух схем лечения, что свидетельствует о высокой терапевтической эффективности циклоферона как препарата с полифункциональной активностью. Следует отметить наличие у ацикловира известных побочных реакций, противопоказаний для применения, а также высокую кратность приема препарата (до 5 раз в сутки). Необходимо учитывать разницу в курсовой стоимости обоих лекарственных средств. Таким образом, циклоферон является препаратом выбора при лечении генитального герпеса.

При местном использовании 5% линимента циклоферона отмечена хорошая переносимость препаратов. Оценка эффективности местной терапии (табл.5.4.) проводилась на основании анализа сроков везикуляции, продолжительности субъективных симптомов (боли, зуда, жжения), отека и гиперемии покровов кожи и слизистых, интоксикации, сроков рецидива и ремиссии. Видно, что клиническая эффективность местного применения линимента циклоферона и виroleкса сопоставимы, а субъективные симптомы (боль, зуд, жжение), признаки воспаления (отек, гиперемия) были короче на фоне лечения линиментом циклоферона, по сравнению с виroleксом, и короче, чем в группе больных, получавших базовую терапию. Этот эффект линимента циклоферона связан с его противовоспалительным действием.

Таблица 5.4.
Результаты местной терапии простого герпеса

| Показатели | Продолжительность симптомов (в днях) с учетом вида терапии | | |
|-----------------------------------|---|----------------------------|---------------------|
| | Виролекс | 5% линимент циклоферона | Базисная терапия |
| Время везикуляции | 2,5 ± 0,7 | 2,4 ± 0,6* | 5,1 ± 0,9* |
| Боли, зуд, жжение | 2,0 ± 0,4 | 1,5 ± 0,3 | 2,4 ± 0,5 |
| Отек, гиперемия | 1,4 ± 0,2 | 1,0 ± 0,1* | 1,7 ± 0,3* |
| Продолжительность интоксикации | 1,8 ± 0,3 | 2,0 ± 0,25* | 2,9 ± 0,3* |
| Длительность рецидива | 5,2 ± 0,3 | 5,3 ± 0,3* | 9,8 ± 0,4* |
| Продолжительность ремиссии | 95,0 ± 5,2 | 92,0 ± 4,8* | 59,5 ± 4,0* |

Обозначения: * - $p < 0,05$ при сравнении эффективности терапии лЦФ и БТ.

Интоксикация была более выражена при локализации герпетической сыпи на лице. Назначение линимента циклоферона способствовало укорочению симптомов интоксикации и в целом сроков рецидива, по сравнению с назначением базовой терапии. В то же время продолжительность ремиссии стала более значительной на фоне лечения циклофероном, чем лечение только базовой терапией.

Углубленный анализ результатов местного применения 5% линимента циклоферона при лечении простого герпеса показал, что время везикуляции сократилось у 88% больных, что на 65% больше, чем данный показатель при базовой терапии. Эпителизация элементов сыпи произошла быстрее у 84% больных, пролеченных линиментом циклоферона (на 30% больше, чем на фоне базовой терапии). Уменьшение/исчезновение общинтоксикационного синдрома наблюдалось в 2 раза чаще при лечении линиментом циклоферона, чем при базовой терапии. После курса линимента пациентов, у которых продолжительность ремиссии увеличилась (в 2-2,5 раза и более), было в 5 раз больше, чем при лечении базовой терапией (76% и 15% соответственно).

5% линимент циклоферона при лечении опоясывающего герпеса. Большинство больных начинали лечение спустя 48-72 часа от момента

появления характерной везикулезной сыпи на коже, у многих больных отмечалось появление новых элементов сыпи на фоне терапии. Везикулы были наполнены серозным содержимым, через 7-9 дней пузырьки лопа-лись и формировались темного цвета корочки, которые отпадали через 10-13 дней. Критериями эффективности терапии были: а) уменьшение времени везикуляции, б) уменьшение времени эпителизации, в) умень-шение/исчезновение синдрома интоксикации, г) уменьшение частоты осложнений.

Местная терапия 5% линиментом циклоферона сопровождалась укорочением лихорадочного периода и общеинфекционного синдрома, а также более коротким периодом везикуляции и эпителизации по сравне-нию с базовой терапией. Реже развивались осложнения в виде эрозий и мокнутий, что снижало вероятность присоединения вторичных микро-бных суперинфекций кожи. Такой эффект может быть обусловлен про-тивовирусным и противовоспалительным действием препарата.

Таблица 5.5.
Клиническая эффективность 5% линимента циклоферона
при лечении опоясывающего герпеса

| Показатели | Вид терапии | | P |
|--|----------------------|-----------------|--------|
| | Линимент циклоферона | Базовая терапия | |
| Лихорадочный период (дни) | 4,6 ± 0,3 | 6,0 ± 0,4 | <0,01 |
| Общеинфекционный синдром (дни) | 9,4 ± 1,2 | 16,0 ± 2,1 | < 0,01 |
| Длительность везикуляции (дни) | 9,5 ± 1,0 | 14,1 ± 1,5 | <0,05 |
| Длительность эпителизации (дни) | 13,1 ± 0,9 | 16,4 ± 1,2 | <0,05 |
| Осложнения в виде эрозий, мокнутий (%) | 2-13,2% | 4-26,4% | <0,05 |
| Наличие боли более 3-х недель (чел.-%) | 7-46,6% | 8-53,3% | > 0,05 |
| Боли при выписке (чел.-%) | 3-19,8% | 4-26,4% | >0,05 |

Обозначения: лЦФ- 5% линимент циклоферона; БТ – базисная терапия;
p – критерий достоверности между лЦФ и БТ.

В работах В.Ф.Учайкина (2007), В.Н.Тимченко (2007), К.И.Чуйковой (2006), В.В.Фомина (2006) отмечена эффективность анаферона при различных герпесвирусных проявлениях. Так, применение *анаферона детского* для лечения ветряной оспы позволяет сократить длительность гипертермии и сроки появления новых высыпаний в 2 раза, более чем в 2,5 раза сократить длительность зуда и присоединение вторичной гнойной инфекции. На фоне приема анаферона снижается потребность в дополнительной антибактериальной терапии. При инфекционном мононуклеозе терапия анафероном детским уменьшает продолжительность лихорадки (в 2,3 раза), ангины (в 1,5 раза), ускоряется обратное развитие лимфоаденопатии и гепатолиенального синдрома, происходит более быстрая нормализация активности трансаминаз и снижение количества атипичных мононуклеаров.

Накоплен опыт применения *Ронколейкина*[®] при лечении различных клинических форм герпесвирусной инфекции. Применение *Ронколейкина*[®] приводит к достоверному сокращению сроков заболевания, удлинению безрецидивного периода в 2 раза (по сравнению с контролем) и облегчению течения рецидивов. При проведении комплексной терапии *Ронколейкин*[®] сочетается с различными противогерпетическими средствами, включая синтетические аналоги нуклеотидов, противовирусными иммунотропными препаратами, естественными нуклеотидными препаратами. Необходимо отметить, что в отличие от стандартной противовирусной терапии, которая рекомендована при обострении заболевания, т.е. при активной репликации вируса, *Ронколейкин*[®] способствует коррекции иммунных дисфункций дополнительно и в фазу латентной инфекции, что делает проводимую терапию более эффективной (Серебряная Н.Б., Егорова В.Н., 2007).

Использование комбинаций противовирусных препаратов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм действия, может приводить к усилению антивирусного эффекта аддитивного или синергидного характера. Кроме того, комбинированное применение противовирусных средств, с различным механизмом действия, снижает или предотвращает вероятность появления резистентных мутантов вирусов герпеса.

Глава 6

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА¹⁸

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. Исследованиями Т.М.Ошевой, Н.Е. Санниковой, Т.М. Стихиной показано, что применение **циклоферона** в комбинации с питательной смесью «нутрикомп адн браун», обогащенной пребиотиками, у детей с патологией верхних отделов органов пищеварения нормализует дисбаланс секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете и нормализует 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 приемов с интервалом 72 часа.

О.К.Ботвиньевым при лечении детей с гастродуоденальной патологией (язвенная болезнь, хронические и эрозивные гастродуодениты) при использовании циклоферона показано повышение эффективности лечения на 20%. Отмечено купирование болевого абдоминального синдрома, изжоги, рубцевание язв, заживление иррозий, уменьшение воспалительных явлений в гастродуоденальной зоне. Обострение основного заболевания у детей, получавших циклоферон, в комплексной терапии наблюдается в 6% случаев, против 18.5% случаев в группе сравнения.

Этиотропная терапия вирусных кишечных инфекций у детей остается не разработанной. Кишечник является мощным органом иммунитета (Т-лимфоциты локализованы в собственной пластинке слизистой оболочке кишки). При внедрении патогена в организме происходит снижение иммунорезистентности, нарушаются процессы переваривания и всасывания, возникает транзиторный иммунодефицит с развитием ин-

¹⁸ Материал подготовлен профессором О.В.Тихомировой

терферонодефицита, обуславливая затяжное и хроническое течение кишечных инфекций.

Е.М.Жидковым (2007) установлено, что при негладком течении ротавирусной инфекции дисбаланс про- и против воспалительных цитокинов характеризуется преобладанием Th-2 иммунного ответа с сохранением этого преобладания на протяжении всего заболевания. В исследованиях О.В.Тихомировой, Е.В.Михайловой выявлена зависимость течения заболевания от интенсивности антительного ответа и индукции альфа-IFN, что явилось основанием для применения циклоферона в комплексной терапии ротавирусной инфекции. Включение циклоферона привело к более легкой форме течения заболевания и укорочению продолжительности основных клинических проявлений (интоксикации, лихорадки, катаральных явлений, диареи, болей в животе, метеоризма). У детей, получавших циклоферон, отмечено снижение (в 7.1 раз) ротавирусного антигена на фоне стимуляции (в 2.9 раза) противовирусных антител, обеспечивая выздоровление детей.

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 средне тяжелых и тяжелых форм инфекции, наблюдается выраженный интоксикационный синдром, формируется длительное бактериовыделение. О.В.Тихомирова с целью предотвращения негладкого течения заболевания включала в комплексную терапию шигеллезом препарат циклоферон. Препарат активирует клеточный иммунный ответ, усиливая продукцию специфических иммуноглобулинов класса А, неспецифических иммуноглобулинов класса М. Клинический эффект циклоферона заключался в гладком течении заболевания, отсутствии повторного выделения возбудителя. У 12.8% больных, получавших антибактериальную терапию, продолжалось повторное выделение возбудителя. После того, как эти дети пролечены циклофероном, наблюдалась 100% санация организма от возбудителя. Исследованиями Н.Г.Караськовой показано, что у больных с дизентерией и сальмонеллезом, получавших циклоферон в комплексной терапии, микробиологическая санация наступает у 90.3% больных, у 89% пациентов нормализуется стул. Васюнин А.В., Краснова Е.И. показали 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). Бехтерева М.К. применяла циклоферон у больных с иерсиниозной инфекцией. Среди больных, получивших

в остром периоде заболевания препарат, отмечается тенденция к редкому развитию рецидивов заболевания (9% против 16%).

Острый перитонит представляет серьезную хирургическую проблему. Частота перитонита при остром аппендиците в детском возрасте колеблется от 6 до 50%. Сохраняется возможность летального исхода (0.7-23%) в зависимости от возраста и достаточно высокий (до 30%) риск развития послеоперационных осложнений. При перитоните развивается состояние выраженной иммунодепрессии, в большей степени затрагивается Т-клеточное звено иммунитета и нейтрофильный фагоцитоз.

Белякова А.В., Долгушин И.А., Абакушин И.А. провели коррекцию нарушений в системе иммунитета у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом с использованием препарата циклоферон. Иммунотерапия циклофероном полностью устраняет дефекты Т-клеточного звена иммунитета, уменьшает степень эндогенной интоксикации и частоту послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в 5.2 раза. Под влиянием терапии с использованием циклоферона наблюдается повышение уровня CD3+-CD4+-клеток, при этом интенсивно увеличивается абсолютное их количество у 47.1 и 64.1% детей. Повышение числа CD8+-лимфоцитов и CD22+-лимфоцитов (у 35.3-64.7% детей) происходит под влиянием циклоферона. Активность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов увеличивается соответственно до 89.6 и до 67.1%. Из послеоперационных осложнений (36.5%) у больных, получавших терапию антибиотиками (группа сравнения) 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 и оментит (по 4.7%). В группе больных, получавших циклоферон, лишь в 5.9% случаев выявлен воспалительный инфильтрат послеоперационной раны, а в группе пациентов, пролеченных супернатантом активированных аутонейтрофилов, воспалительный инфильтрат области послеоперационной раны отмечен у 8.3% больных.

Кроме того, имеются данные о применении анаферона детского для профилактики и лечения острых кишечных инфекций. Так, по данным Тихомировой О.В. с соавт. (2007, 2008) терапия анафероном детским калицивирусной инфекции сокращает сроки и продолжительность основных симптомов заболевания (рвота и диарея). Также сокращается период выделения возбудителя в окружающую среду. Включение анаферона детского в терапию ротавирусной инфекции способствует более быстрому купированию основных клинических проявлений ротавирусного гастроэнтерита, восстановлению антиоксидантной системы крови, ста-

билизации клеточных мембран (Симованьян Э.Н. и соавт. 2005, 2007). Кроме того, Осидак Л.В., и Дриневским В.П. (2006, 2007) получен положительный опыт применения анаферона детского для лечения острых кишечных инфекции другой этиологии (адено -, коронавирусная инфекция). Согласно данным Кудина М.В. (2007), профилактическое назначение Анаферона детского в закрытых детских коллективах способствует значительному снижению частоты заболеваемости острыми кишечными вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями.

Таким образом, иммунокоррекция является эффективным дополнением к комплексному лечению детей с распространенным аппендикулярным перитонитом.

Иммунный дисбаланс, приводящий к развитию тяжелых и осложненных форм заболевания, поддерживается дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника. Так, у часто болеющих детей супрессия синтеза sIgA и дисбиотические нарушения в кишечнике обуславливают длительную персистенцию условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к усилению клинических симптомов дисбиоза. Установлена тесная взаимосвязь иммунной перестройки у детей с дисбиозом кишечника и респираторной патологией, а при дисбиозе кишечника у детей чаще регистрируются повторные респираторные заболевания.

В детском возрасте, как считает Ф.Н.Рябчук, дисбактериозы формируются под действием вирусных инфекций (ОРВИ, гриппа), а самые тяжелые формы нарушения микробиоценоза происходят под воздействием активной терапии антибиотиками и химиопрепаратами. Развитию кишечного дисбактериоза способствует и прямое токсическое действие антибиотиков на эпителий и ретикулоэндотелиальную строму слизистой оболочки кишечника.

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+, снижение JgA). Е.А.Дондурей и соавт. (2004) считают, что одновременное поражение дыхательных путей и кишечника у детей остается недостаточно изученным в отношении как 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%), у школьников (21.2%). Респираторная вирусная этиология выявлена (Е.А. Дондурей) у 79% пациентов, бактериальная инфекция участво-

вала 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.

Рождение ребенка означает переход от стерильных условий внутриутробного развития к существованию в разнообразном мире микроорганизмов. Интенсивная колонизация кожных покровов и слизистых оболочек, соприкасающихся с внешней средой, ведет к формированию микроэкологической системы человека. 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, т.к. 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, стафилококков 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 ее 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 микронутриентов в организме человека и снижению его иммунного статуса. Изменения качественного состава и количественного соотношения в микробиоценозе кишечника, получившие термин «дисбактериоз», возникают от разнообразных причин – характера питания, возраста, проведения антибактериальной, гормональной, химио-терапии, наличия хронических заболеваний пищеварительного тракта и др. На основе их развития лежат изменение условий обитания в биотопе, в результате чего популяция одного из нескольких видов, составляющих микробиоценоз, получает преимущества для роста и размножения перед своими конку-

рентами, приобретая доминирующее, не свойственное им положение в микробиоценозе.

Т.А.Шишкина (2005) 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 неперевавшими частицами пищи. У 73,5% детей наблюдались осложнения в виде бронхита, пневмонии, ларинготрахеита, отита, лимфаденита, синусита. Прием антибактериальных средств потребовался 91,2%

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 ее снижение, у 45 (59,2%) - повышение её количества. Лишь у 20,8% детей содержание соответствовало норме. Эшерихии со сниженной ферментативной активностью определялись у 50 (52,1%) часто болеющих дошкольников, гемолизирующие формы кишечной палочки - у 3 детей.

На фоне снижения штаммов облигатных представителей микрофлоры у 48 детей (50,0%) диагностирована контаминация толстой кишки условно-патогенной флорой. Грибы рода *Candida* – 38,7%, *Proteus* - 20,4%, *S. aureus* – 3,2%.

О.В.Тихомировой с сотр. (2007) проведено изучение влияния циклоферона на элиминацию аллохтонной флоры из состава кишечного микробиоценоза при кампилобактериозе, что обусловлено данными о доказанном (*in vitro*) воздействии препарата на экспрессию факторов персис-

тенции грамотрицательных патогенных, условно-патогенных энтеробактерий и грамположительных кокков [Бухарин О.В., 2005]. Эффект был доказан положительными результатами применения препарата при таких бактериальных кишечных инфекциях, как сальмонеллез и иерсиниоз [Тихомирова О.В., 2003].

В группе детей, в терапию которых был включен циклоферон в виде, уже в период ранней реконвалесценции отмечено снижение титров условно-патогенной флоры кишечного содержимого (*Kl. pneumoniae*, *St. aureus*, *Enterobacter spp.*) и заполнение слизистой нормальной кишечной палочкой (рис. 6.1.). Так, уровень УПФ в первые сутки госпитализации в обеих группах составил 2,1 Log в 1 грамме кишечного содержимого с увеличением их титра к 7-10 суткам до 5,22 Log у детей, находящихся на стандартной терапии ($p < 0,05$). В то же время, 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 грамме).

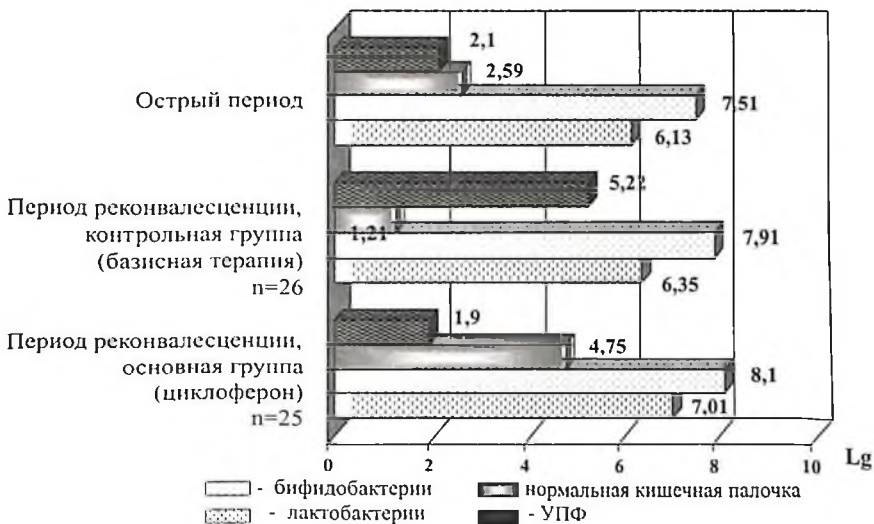


Рис. 6.1.. Изменение состава просветной микрофлоры толстой кишки при кампилобактериозе у детей под влиянием препарата циклоферон

Снижение колонизационной активности УПФ способствовало нормализации соотношения аэробной флоры и ускорило заселение кишечника индигенными аэробами: уровень полноценных эшерихий в обследованной группе детей вырос с 2,59 Log до 4,75 Log, тогда как в группе на

базисной терапии титр нормальной кишечной палочки снизился более чем в 2 раза (с 2,59 Log до 1,21 Log, $p < 0,05$).

Благодаря более быстрой элиминации возбудителя и предотвращению контаминации представителями условно-патогенных энтеробактерий, кокков и грибов у больных не происходило углубления степени дисбиоза как интегрального показателя состояния микробиоценоза кишечника в динамике заболевания (табл. 6.1.).

*Таблица 6.1.
Оценка микрoэкологических нарушений в периоде
ранней реконвалесценции при кампилобактериозе*

| Препарат | Степень дисбиоза кишечника, абс (%) | | |
|--|-------------------------------------|-------------|------------|
| | первая | вторая | третья |
| Циклоферон в комплексной терапии, n=25 | 13 (52,0%) | 10 (40,0%) | 2 (8,0%) |
| Базисная терапия, n=26 | 4 (15,38%) | 19 (73,08%) | 3 (11,53%) |
| Уровень значимости различия распределений по χ^2 -критерию Пирсона $p=0,02$ | | | |

Таким образом, применение циклоферона в составе комплексной терапии кампилобактериоза уменьшает вероятность формирования глубоких степеней дисбиоза кишечника в периоде ранней реконвалесценции, тем самым способствуя более быстрому купированию местных проявлений заболевания (колитного и болевого абдоминального синдрома) и повышает эффективность эрадикационной терапии.

Анализ изменений уровня субпопуляций лимфоцитов (1-4 день и 12-18 дни болезни в парном двухвыборочном t-тесте для средних значений) выявил, что при включении циклоферона в комплекс лечебных мероприятий происходит увеличение абсолютного содержания лимфоцитов, несущих рецепторы CD3 и CD4. Так, изначальный средний уровень Т-лимфоцитов периферической крови составил 1173×10^9 клеток в группе циклоферона и 1262×10^9 клеток у детей на базисной терапии, уровень CD4+ клеток соответственно составил 551×10^9 и 558×10^9 соответственно. Проведение попарного сравнения с показателями реконвалесцентного периода выявило нарастание уровня Т-лимфоцитов до 1724×10^9 и 1645×10^9 клеток и CD4+ лимфоцитов до 1027×10^9 и 920×10^9 клеток соответственно, $p < 0,05$ для каждого показателя в обеих группах. При этом показатели реконвалесцентного периода уровней Т-лимфоцитов и клеток, несущих CD4 рецепторы, для обеих групп статистически не различались ($p > 0,05$). Однако, уровень антителпродуцирующих клеток и лимфоцитов, несущих рецепторы активации в двух сравниваемых группах были не однозначными (рис. 6.2.).

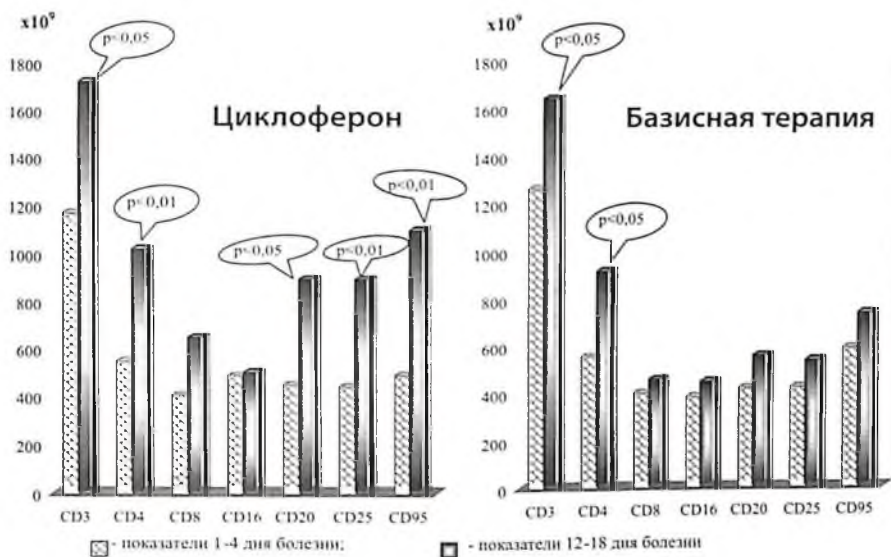


Рис. 6.2. Динамика абсолютных значений субпопуляций лимфоцитов на фоне различных схем терапии кампилобактериоза (парный двухвыборочный t-тест для средних значений)

При использовании циклоферона (16 парных исследований) происходило значительное увеличение абсолютных цифр CD20+ фенотипов лимфоцитов с 453×10^9 до 902×10^9 клеток, $p < 0,05$ (на 49,7%), экспрессия рецепторов к интерлейкину-2 увеличивалась на 50,8% (с 443×10^9 до 902×10^9 клеток, $p < 0,05$), количество CD95+ клеток возрастало на 55,3% (с 494×10^9 до 1106×10^9 , $p < 0,05$). Напротив, у группы базисной терапии (15 парных обследований) достоверного увеличения В-лимфоцитов не происходило, относительный прирост описываемых показателей составил 25,0%, 21,35% и 20,5% соответственно, двустороннее $p < 0,05$.

Анализ влияния циклоферона на гуморальное звено иммунного ответа изучался на основании определения титров специфических антител в парных сыворотках и синтеза общего иммуноглобулина класса А в копрофильтратах в динамике заболевания при помощи реакции иммунофлюоресценции. Показано, что среднегеометрическая концентрация циркулирующих противокампилобактерных антител достоверно не отличалась в двух терапевтических группах детей.

Динамика прироста антител, оцениваемая в начале заболевания, в периоде разгара заболевания и в периоде ранней реконвалесценции имела сходные тенденции ($r=0,88$), а средние титры сывороточных антител

к началу третьей недели в обеих группах не имели значимых различий ($5,01 \pm 0,34$ и $5,36 \pm 0,41$ $1/\text{Log}_2$, $p > 0,05$). В то же время, использование **циклоферона** приводило к выраженной стимуляции синтеза местного IgA. После курса иммуномодулирующей терапии в группе **циклоферона** уровень общего IgA кишечного секрета составил $4,21 \pm 0,39$ $1/\text{Log}_2$ при исходном значении $1,97 \pm 0,15$ $1/\text{Log}_2$, то есть более чем в 2 раза ($p < 0,05$), тогда как в группе базисной терапии прирост общего IgA в копрофильтратах произошел только в 1,3 раза ($2,04 \pm 0,11$ и $2,78 \pm 0,31$ $1/\text{Log}_2$ соответственно). В результате разница в среднем содержании иммуноглобулинов класса А в копрофильтатах обеих групп в периоде реконвалесценции составила 33,97%.

Эффективность **циклоферона** заключалась в уменьшении длительности местных клинических проявлений кампилобактериоза, снижением 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. Показанные результаты циклоферонотерапии позволяют рекомендовать использовать этот иммуномодулятор в составе комплексной терапии кампилобактериоза у детей. Решение о назначении этиотропных и иммуномодулирующих препаратов при ведении ребенка с острой кампилобактерной инфекцией должно сопровождаться взвешиванием таких клинико-anamnestических критериев, как наличиеотягщающих преморбидных состояний, выраженность и длительность общеинфекционных синдромов настоящего заболевания, длительность диареи и глубина поражения слизистой кишечника. Дополнительными критериями, указывающими на необходимость применения иммунотропных средств, являются выраженная степень нарушения микробиотенноза толстого кишечника и уровень общего иммуноглобулина класса А в составе кишечного секрета.

Таблица 6.2.
Характеристика про- и пребиотиков, применяемых у детей
(Горелов А.В. и др., 2005)

| Препарат | Механизм действия | Схема применения |
|-----------------------|--|--|
| Бифидумбактерин сухой | Заместительное при снижении бифидобактерий | 5-10 доз 2 раза в день до еды. Курс 3 нед. |
| Лактобактерин сухой | Заместительное при снижении лактобактерий | 3 дозы 2-3 раза в день за 40 мин до еды. Курс 3-4 нед. |

| | | |
|---------------------------------|---|---|
| Нормофлорин В, нормофлорин L | Восстанавливает естественную микрофлору | Внутри за 20-30 мин до еды утром и вечером. Курс лечения 14-30 дней |
| Примадофиллюс | Комплекс бифидо и лактобактерий. Заместительное действие. Антагонист 25 видов бактерий | Курс лечения 1 мес. Подробнее см.инструкцию |
| Пробифор | Заместительное действие. Антагонистическое действие против широкого спектра условно-патогенных возбудителей | Курс лечения 10 дней. Дозы см. в инструкции по применению |
| Бифиформ | Восстанавливает нормальный состав микрофлоры | Курс лечения 10- 14 дней. Дозы см. в инструкции по применению |
| Бифистим | Восстанавливает состав микрофлоры | По 1 пакетик 2-3 раза в день во время еды |
| Аципол | Заместительное действие. Антагонистическое действие на условно- патогенную флору | Курс лечения 10 дней. Дозы см. инструкцию по применению |
| Кипацид | Заместительное действие при снижении лактобактерий | 1-2 таблетки до еды. Длительность курса 14 дней |
| Дюфалак | Энергетический материал для роста бифидо-лактобактерий | Курс 10 дней. См.инструкцию по применению |
| Хилак-форте | Препарат на основе лактобактерий, E.Coli, стрептококков. Поддержание в кишечнике рН, необходимой для нормальной микрофлоры | См.инструкцию по применению |

Таким образом, у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта микробиологические исследования выявили дисбиоз кишечника с увеличением концентрации кишечной палочки со сниженными ферментативными свойствами ($p < 0,01$) и снижением концентрации лактобактерий ($p < 0,001$).

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 часто и длительно болеющим детям и получавшим много антибиотиков.

В настоящее время выбор биологических препаратов для коррекции дисбактериоза кишечника очень велик (табл.6.2.). Они определяют препараты, содержащие живых, но специально обработанных представителей нормальной микрофлоры кишечника. К недостаткам пробиотиков относятся нестабильность при хранении, возможность побочных реакций, связанных с аллергическим воздействием компонентов сред наполнения. Для их приживания необходимы определенные условия (pH содержимого кишечника), которые часто отсутствуют при дисбиозе кишечника; пробиотические продукты, содержащие пробиотические культуры, обогащенные различными штаммами пробиотических микроорганизмов (лактобактерии, бифидобактерии). 96 детям с дисбиотическими нарушениями нами назначен комплекс биовестин-лакто и циклоферон. Применение биовестина-лакто с циклофероном обеспечило рациональную коррекцию нарушений микробиоценоза кишечника и не оказывало отрицательного влияния на организм ребенка. Доказано влияние препарата на микробиоценоз кишечника, на санацию организма и показатели местного иммунного ответа (повышение уровня секреторного Ig A). Под воздействием циклоферона отмечено увеличение индигенной анаэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры, что предотвращало формирование персистенции возбудителя.

Имеется опыт применения Ронколейкина* в комплексной терапии детей в возрасте от 2-х месяцев до 15 лет, больных острыми кишечными инфекциями (сальмонеллёз, шигеллёз Флекснера и Зонне, стафилококковый энтероколит и энтероколит неустановленной этиологии).

Эффект от применения Ронколейкина® наблюдался уже в первые сутки приёма препарата. На фоне лечения отмечали положительную динамику копрограммы. В клиническом анализе крови наблюдали исчезновение лейкоцитоза и нейтрофилёза. Включение Ронколейкина® в комплексную терапию инфекционной диареи позволило снизить длительность интоксикации и лихорадки ($p < 0,01$), проявления гемоколита ($p < 0,05$) и бактериовыделения. Использование Ронколейкина® способствовало предотвращению хронизации кишечных инфекций. Среднее количество койко-дней уменьшалось на 11,2%. Препарат назначали перорально, он хорошо переносился детьми, в том числе раннего возраста, не вызывал токсических и аллергических реакций (И.В. Бабаченко, В.Н. Егорова, 2006). Одновременно проводили соответствующую антибактериальную, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию.

Глава 7

СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Терапия хронических вирусных гепатитов остается одной из трудных задач гепатологии и находится в центре внимания всех исследователей, занимающихся проблемой вирусных гепатитов. На сегодняшний день общие принципы лечения включают два основных направления:

- Патогенетическая (базисная) терапия, которая проводится при всех видах гепатитов, независимо от этиологии заболевания.
- Этиотропная, противовирусная терапия (ПВТ), используемая при парентеральных вирусных гепатитах.

Противовирусная терапия представлена, главным образом, антивирусными, иммуномодулирующими, иммуносупрессивными лекарственными средствами, нарушающими репликацию вируса и изменяющими иммунный ответ больного.

Препараты группы α -интерферона

В настоящее время используются *реаферон*, *реальдирон*, *виферон*, *роферон*, *интрон А*. Основным критерием эффективности противовирусной терапии (ПВТ) считается устойчивый ответ, характеризующийся нормализацией АлАТ и отсутствием ДНК, РНК вируса в сыворотке через 6 месяцев после завершения лечения. Предсказать его можно на основании раннего вирусного ответа (РВО), критерием которого является снижение «вирусной нагрузки» не менее 2 log через 12 недель после начала лечения. При отсутствии РВО вероятность достижения устойчивого ответа (при продолжении лечения в течение года) не велика. Лечение может быть прекращено или изменена его схема. Нормализация уровня АлАТ к концу курса (биохимическая ремиссия) приближается к 80-90%. Как правило, этот эффект наблюдается в течение первых 12 недель лечения и сочетается с гистологическим улучшением. Однако, у 70% больных после начального курса терапии развивается рецидив; а стабильная ремиссия с исчезновением маркеров репликации регистрируется лишь у 10-25% больных. Полная клиническая ремиссия у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С достигается в 56-64%, а стойкая - в 32-40% случаев, тогда как спонтанная - лишь в 0-4%. Рецидивы у детей в первые 6 месяцев после курса терапии также развиваются значительно в 16-28% случаев. Для сохранения длительной ремиссии предлагается также длительная

поддерживающая терапия или повышение дозы. Но, учитывая низкую частоту благоприятных исходов, высокую стоимость (~ \$2500 в течение 6 месяцев) и дозозависимые побочные эффекты интерферона, возможность широкого применения такого лечения выглядит проблематичной. Вероятность селекции стойких мутантных HCV или выработки нейтрализующих антител к IFN также является аргументом против длительной или поддерживающей терапии. Лечение IFN- α может вызвать или активизировать аутоиммунный гепатит и аутоиммунные расстройства (гипо- или гипертиреоз, псориаз, плоский лишай, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, волчаночноподобный синдром). Абсолютными противопоказаниями применения интерферонов являются психические заболевания (психозы, эписиндром) из-за возможности рецидива или прогрессирования депрессии, а также нейтропения, тромбоцитопения и декомпенсированный цирроз печени. Относительные противопоказания – возраст до 2 лет, декомпенсированный сахарный диабет, аутоиммунные заболевания.

Мнения исследователей о целесообразности применения IFN- α у больных с устойчиво нормальным или слегка повышенным уровнем АлАТ противоречивы. Лечение оправдано, если имеются выраженные морфологические изменения в печени и высокий уровень РНК HCV. Аргументами против лечения этой категории больных являются неясный прогноз и низкая эффективность при назначении стандартных доз IFN- α . Однако результаты лечения таких пациентов позволяют рекомендовать проведение им регулярных исследований в течение 12 месяцев и, при отсутствии спонтанной сероконверсии, начать ПВТ.

В литературе обсуждается вопрос о целесообразности проведения таким больным (перед назначением препаратов α -IFN) коротких курсов глюкокортикоидов. Описаны положительные результаты IFN-терапии после предлечения преднизолоном. В ходе лечения возможно повышение цитолитической активности и развитие побочных эффектов – ранних (гриппоподобный синдром - до 98%) и поздних (раздражительность, депрессия, похудание, миелосупрессия). Нарастание гиперферментемии и гриппоподобное состояние не являются показаниями для отмены препарата, при развитии же выраженных поздних побочных эффектов доза препарата может быть снижена, а в некоторых случаях произведена его отмена.

С целью повышения эффективности рекомбинантного IFN и снижения его побочного действия разработана новая пегилированная форма – *Пег-интерферон (Роферон-пег, Интрон-пег, Пегасис)*. Однако сведений о его применении в педиатрии практически нет.

В педиатрии широкое применение имеет препарат IFN- α *виферон* в свечах. Его преимуществами являются безопасность, отсутствие побочных эффектов и возможность применения у детей раннего возраста, в том числе и первого года жизни. В работах академика Учайкина В.Ф. показано, что при включении виферона в комплексную терапию детей с ХВГ В стабильная ремиссия с нормализацией активности АлАТ, исчезновением или сероконверсией HBeAg/анти-HBe наблюдалось в 59% случаев, против 20% в группе сравнения. У больных ХВГ С стабильная ремиссия наступала в 72% случаев с прекращением репликативной активности HCV. В группе сравнения в 63% случаев сохранялась активность и выявлялась РНК HCV. У 71% больных ХВГ выраженной степени активности и циррозом печени, находящихся на глюкокортикоидной терапии, включение виферона в схему лечения позволило снизить дозу преднизолона в 2-3 раза, а у 28% больных отменить гормоны полностью. Однако данные о частоте регистрации полной и стабильной ремиссии переменны. Несмотря на это, виферон остается препаратом выбора, особенно для маленьких детей. Клинические исследования виферона для лечения ХВГВ, ХВГС показали, что после 6-месячного курса терапии, первичная ремиссия зарегистрирована у 78% пациентов с ХВГВ, постоянный ответ на лечение - у 38% больных, в то время как при ХВГС - у 44% и 23%, соответственно. После проведенного курса лечения больные с продолжительной ремиссией при ХВГВ составляли 82%, при ХВГС - 33%. Доза 3 млн. МЕ ИФН-альфа была оптимальной при лечении ХВГВ, а повышение дозы препарата до 5 млн. МЕ не приводило к увеличению процента больных с ремиссией. Побочные эффекты, характерные для инъекционных препаратов ИФН, не наблюдали даже при длительном применении виферона.

Сложна ситуация с эффективностью ИФН-терапии при гепатите С. Недавние исследования показали, что при этом заболевании интерфероны дают эффект примерно у 50% больных, причем лучше поддаются лечению инфицированные генотипами II (1a) III (2a), чем больные, инфицированные вирусами I (1b) и IV. Максимальные результаты достигаются при лечении больных с невысоким уровнем виремии и гиперферментемии.

Широко используемым препаратом у взрослых больных при лечении ВГ С является *рибавирин (Ребетол, Веро-рибавирин, Виразол, Рибамидил)* - аналог синтетических нуклеозидов. Он легко проникает в поражённые вирусом клетки и быстро фосфорилируется. Его метаболиты, особенно рибавирин трифосфат, обладают выраженной противовирусной активностью, ингибируя репликацию новых вирионов и снижая вирусную нагрузку. Однако монотерапия рибовирином при хроничес-

ком вирусном гепатите С позволяет добиться незначительного снижения уровня АЛАТ и РНК HCV, но и они возвращаются к исходному уровню после прекращения курса. Высокий и стойкий эффект регистрируется в комбинации IFN- α с рибавирином. Механизм потенцирования эффекта IFN- α с помощью рибавирина до конца не ясен. Вероятно, он связан с ингибированием синтеза РНК и усилением Th1 ответа. У подавляющего большинства больных отмечается усиление выработки IFN- γ и стойкое снижение продукции IL-10, коррелирующее с исчезновением виремии. У больных с генотипами 2 и 3 представляется адекватной 6-месячная комбинированная терапия IFN- α с рибавирином в дозе 800 мг/сутки, а больным с генотипом 1 – 12-месячная и с рибавирином в дозе 1200 мг/сутки. Также при подборе дозы препарата следует учитывать массу тела больного. По результатам отечественных исследователей, при использовании такой схемы стабильная ремиссия достигается у 43-51% больных.

Исследования рибавирина у детей не проводились, препарат разрешен к применению с 18 лет.

Исследования последних 10 лет подтвердили эффективность при HBV-инфекции, в том числе и у детей, препарата *ламивудин* (Зеффикс, Эпивир). Этот препарат был синтезирован как ингибитор репликации вируса иммунодефицита человека и в настоящее время является одним из основных в базисной терапии ВИЧ-инфекции. Его действие основано на угнетении обратной транскриптазы ретровирусов. Он оказывает мощное подавляющее действие и на репликацию HBV, ингибируя альфа-, бета- и гамма-ДНК-полимеразы, нарушает сборку частиц вириона. Однако, ламивудин не может осуществить клиренс стабильной ДНК, поэтому нередко отмечается рецидив репликации вируса после прекращения терапии. Повторное появление ДНК HBV в плазме крови может сочетаться с резким подъемом уровня АЛАТ. Длительное лечение ламивудином может спровоцировать развитие устойчивости вируса вследствие селекции YMDD мутантных форм. Последствием этого, как правило, становится возобновление репликации вируса и повышение АЛАТ, несмотря на продолжение лечения.

Препараты группы адамантана и нестероидных противовоспалительных средств

В качестве второго противовирусного препарата у детей в возрасте старше 7 лет при ХВГ (особенно ХВГ С) может применяться *Ремантадин* (*амантадин, альгирем*), обладающий противовирусным действием на РНК-содержащие вирусы, прерывая транскрипцию их геномов и выход вирусных частиц из клетки, препарат усиливает противовирусное дей-

тивие IFN, и применяется только в сочетании с ним. Комбинация IFN с ремантадином не увеличивает опасность возникновения побочных эффектов противовирусной терапии ни качественно, ни количественно. По данным В.Ф.Учайкина сочетание виферон+ремантадин приводит к полной ремиссии у 31% больных, оказавшихся рефрактерными к виферону.

Эффективность лечения IFN-α может быть улучшена при сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами. Подавляя циклооксигеназный путь синтеза простагландинов, эти препараты блокируют выработку простагландина E₂, который имеет иммуносупрессорные свойства, и увеличивают концентрацию 2',5'-5 олигоаденилатсинтазы, связанной с противовирусным действием IFN. В двух пилотных исследованиях P.Andreone et al. была использована комбинация IFN-α с *индометацином* и *кетопрофеном*. Данное сочетание препаратов позволило добиться выраженной ответной реакции у больных, до этого резистентных к IFN-α.

Препараты группы индукторов интерферона

Оптимизация терапии ХВГ предполагает поиск новых подходов, альтернативных традиционному сочетанию «препарат IFN-α+нуклеозидный аналог», а также новых лекарственных препаратов. Таким направлением может быть индуцирование активного синтеза IFN с помощью препаратов интерферогенов, способных индуцировать продукцию эндогенного IFN. В детской практике из индукторов интерферона применяется *циклоферон*. Препарат включен в федеральный стандарт лечения хронических вирусных гепатитов¹⁹

Проведенные исследования [А.Н.Бондаренко, А.Ф.Фролов (2004)²⁰], по оптимизации применения индукторов интерфероногенеза, (в частности циклоферона), позволили выработать определенные рекомендации по его применению. Если после первого введения циклоферона уровень эндогенного интерферона в сыворотке крови повышается, то с достаточной уверенностью можно говорить о высокой вероятности эффективного применения препарата. Ретроспективный анализ случаев эффективности терапии циклофероном показал, что у 84% пациентов отмечалось повышение уровня сывороточного интерферона после первых приемов препарата. Нецелесообразно применение циклоферона у пациентов с высоким (более 40-50 пг/мл) уровнем сывороточного интерферона.

¹⁹ Приказ Минздравсоцразвития России № №571 от 21 июля 2006г.

²⁰ А.Н.Бондаренко, А.Ф.Фролов Тактика ведения и терапия вирусных гепатитов у наркомоторебителей. -Киев-СПб. 2004.

Противопоказано применение циклоферона у наркозависимых лиц в течение 12 часов до или после введения «суррогатов» опия.

В исследованиях О.И.Матрос с соавт. (2002) установлено, что включение циклоферона в терапию больных ВГ В приводило к более быстрому снижению активности АлАТ и выздоровлению в 80% случаях. Положительный эффект отмечен и у 40-50% больных ВГ С. Также установлена возможность сочетания циклоферона с интерферонами, препарат потенцирует действие последних и улучшает их переносимость.

При применении при вирусных гепатитах циклоферона была предложена прерывистая методика введения препарата, которая предполагает индуктивный механизм воздействия, учитывающий биологический цикл ответа иммунокомпетентных клеток на индукцию в виде выработки ИФН. Анализ данных, полученных при применении циклоферона, в терапии прогрессирующего течения ОВГВ выявил его эффективность в предупреждении хронизации процесса. Длительное наблюдение за больными, перенесшими ОВГВ, получавшими циклоферон, показало, что лишь в 1,3% случаев у них формировался хронический гепатит, тогда как в группе, находившейся на базисной терапии, хронизация процесса наблюдалась у 11,8% больных. Назначение циклоферона детям, больным ОВГВ, снижало вероятность хронизации процесса.

Циклоферон применим в лечении пациентов с ХВГВ и ХВГС. Результаты применения таблетированной лекарственной формы циклоферона в комплексной терапии больных ХВГВ и ХВГС, включая микст-гепатиты, приводили к ускорению сроков нормализации и уровня показателей цитолитического, холестатического и мезенхимально-воспалительного синдромов, по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию.

Основанием для назначения циклоферона детям с ХВГВ и ХВГС является клинически, серологически и вирусологически подтвержденный диагноз. Нормализация уровня АЛТ у пациентов с ХВГВ, получавших препарат, составляет 73,7%, а при ХВГС - 84,6%. Противовирусная активность препарата, через 6 месяцев (после окончания терапии) составила по реверсии ДНК 48%, по HbeAg - 60,1%. Репликативная активность ХВГС существенно снижалась, по реверсии РНК составил 76,9%.

Оценка эффективности циклоферона у детей, страдающих ХВГ, свидетельствуют о целесообразности его назначения детям до 6 лет, с длительностью болезни менее 3-х лет, так как в 90% случаев у них регистрируются низкие показатели ИФН- α . Препаратом выбора для этих больных является интерферон. У детей старшего возраста, длительно (более 3-х лет) болеющих ХВГ, чаще выявляются высокие показатели ИФН- α .

В этих случаях рационально в качестве стартовой терапии использовать циклоферон. Перспективно применение комбинированных схем терапии (одновременное назначение циклоферона и интерферона) с целью предупреждения «ускользания» ремиссии.

Детям, инфицированным вирусом гепатита В назначен циклоферон (10мг/кг/сут., интервал 48 час., № 15). После завершения курса элиминация вируса с исчезновением HBsAg установлена в 42,8% (у 9 из 21) случаев, что в 2,5 раза выше спонтанной элиминации HBV, отмечаемой рядом авторов у детей 1-го года жизни [Шарара А. 2000]. Больным ХВГ В 1,5-6 лет длительность курса была продлена до 3-х месяцев, тем не менее, полная ремиссия достигнута лишь в 34,5±8,4% случаев (у 11 из 32), а стабильная в 21,9±7,4% случаев. Комбинированная схема терапии (виферон+циклоферон) у данной категории больных в тех же дозах в течение 6 месяцев способствовала установлению полной ремиссии в 46,1%. Однако стойкого прекращения репликации вируса и его элиминации из организма даже при комбинированной терапии не получено. Стабильная ремиссия зарегистрирована в 30,8% случаев. Стойкий эффект подавления репликации вируса получен с помощью интерала. Несмотря на то, что частота установления полной ремиссии в целом по группе не отличалась от предыдущей комбинированной схемы – 45,0%, но частота стабильной ремиссии была выше – 40,0, против 30,8%, а у детей 3-5 лет достигала 60%.

39 больным ХВГ В использована противовирусная схема лечения *ламивудином* (4мг/кг/сут., ежедневно, курс 6-12 мес.). Его антицитолитическое и антивирусное действие максимально проявилось к концу 12 месячного курса, способствуя установлению клинко-биохимической ремиссии в 92,2%, сероконверсии HBeAg - анти-HBe в 64,1% и полной ремиссии в 48,7% с сохранением ее в течение года в 43,6% случаев. Препарат оказался более эффективным в группе детей в возрасте 3-5 лет, чем в группе 10-14 лет: полная ремиссия составила 61,8%, против 41,7%, а стабильная - 53,8%, против 33,3%. Его достоинствами явились оральная форма приема, отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость, а недостатком – возникновение мутантных штаммов HBV, выявленных в 13,3% случаев. В контрольной группе больных ХВГ В, при использовании только патогенетических средств (карсил, лив-52) ни у одного из 15 детей не было достигнуто полной ремиссии, а регистрировались биохимическая (30,0-40,0%) и неполная вирусологическая ремиссии (20,0%).

Лечение детей, инфицированных от матерей HCV, – сложный и мало изученный вопрос, по которому полностью отсутствуют какие-либо рекомендации. Учитывая особенности HCV-инфекции у детей первых ме-

сяцев жизни (наличие лишь субклинических и легких, безжелтушных форм болезни), в протокол исследования в 68,4% случаев включались дети с нормальным уровнем АЛАТ. В качестве стартовой терапии был избран препарат виферон. При назначении его детям в возрасте 3-6 мес. стойкое исчезновение из крови РНК регистрировалось у 7 из 9 пациентов ($77,8 \pm 13,8\%$), а в возрасте 6-12 мес. - у 3 из 6 пациентов ($50,0 \pm 15,8\%$). Более позднее начало лечения у 10 детей с ХВГ С (после 1,5 лет) сопровождалось полной ремиссией лишь в $30,0 \pm 14,5\%$ случаев, а у 20 больных старше 3-х лет виферон оказался неэффективным. Таким образом, только при раннем назначении виферона можно рассчитывать на положительный результат.

Применение циклоферона в таблетках у больных с ХВГ С также не приводило к исчезновению РНК. Несмотря на отсутствие явного вирусологического эффекта, контроль «вирусной нагрузки» показал ее снижение у 7 из 10 детей. При уровне виремии до 900 тыс. МЕ/мл ее снижение было в 3-5 раз, а при уровне более 1млнМЕ/мл - в 1,7-1,9 раза. В контрольной группе снижение виремии отмечалось лишь у 2 из 10 пациентов в 1,4 и 1,8 раза. Данные результаты послужили основанием для проведения комбинированной схемы терапии 20 больным ХВГ С (виферон+циклоферон). Однако полная ремиссия в этой группе была зарегистрирована лишь в $25,0 \pm 12,5\%$, а в течение года наблюдения она еще снизилась на 5,0%. Таким образом, результаты как моно-, так и комбинированной терапии Виферон + Циклоферон при HCV-инфекции оказались менее успешными, чем при HBV-инфекции. Наилучший результат у детей с ХВГ С был получен при использовании препарата интераль (3млн.МЕ/м²/сут., в/м, 3 раза в неделю, 12 мес.), пролечено 33 ребенка. После окончания лечения частота биохимической ремиссии составила 90,9%, полной - 48,5%, а стабильной - 42,4%. При этом отмечалось снижение концентрации анти-core, -NS3, -NS4, а анти-NS5 до неопределяемых значений. Из факторов, влияющих на эффективность терапии, наиболее значимым был ранний возраст детей. Самая высокая эффективность отмечалась в группе детей в возрасте 3-5 лет, полная ремиссия составила 71,4%, против 33,3% в группе больных старше 10 лет.

Критерием высокой эффективности интерферонотерапии явился генотип 3a HCV. Отмечена существенная разница в частоте установления полной ремиссии у больных с генотипами 3a и 1b (90,0%, против 26,7%). Но генотип 3a ассоциирован с низким уровнем виремии, чем вероятно и объясняется столь выраженный эффект терапии. Для генотипа 1b характерны высокие уровни «вирусной нагрузки». Данные, полученные нами при лечении детей с генотипом HCV 1b комбинацией препаратов

(Интераль+Циклоферон) дали весьма обнадеживающие результаты – исчезновение РНК через 6 месяцев от начала лечения у 62,5% больных.

Препараты Виферон и Циклоферон отличались хорошей переносимостью, отсутствием выраженных побочных эффектов, хотя возможны аллергические реакции (до 2,0%). Наиболее частые побочные эффекты отмечались при использовании препарата Интераль. У всех детей регистрировался подъем температуры тела до фебрильных цифр после первых 3-8 инъекций, купированный приемом парацетамола. Миалгии, артралгии выявлены в 20-23,3% случаев, умеренная миелодепрессия в виде цитопении в периферической крови, не требующая отмены препарата или коррекции лечения, в 30% случаях. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (снижение аппетита и потеря массы тела не более 3-5% к концу курса) отмечались у 20% детей, которым проводилась коррекция питания и введение в рацион специальных смесей типа «Нутридринк». У 4 детей (6,5%) установлены безжелтушные обострения на 8–10 неделе от начала лечения, расцененные как положительный ответ на IFN-терапию («сигнальный взрыв»), и курс лечения не прерывался. При комбинированной схеме лечения регистрировался лишь гриппоподобный синдром, то есть сочетание препаратов Интераль и Циклоферон улучшало переносимость Интераля.

Используемые препараты оказывали влияние на иммунную систему больного, но не в равной степени. Положительный клинический эффект препаратов сопровождался активацией синтеза *in vivo* IL-1 β и IFN- γ . и существенным сдвигом баланса цитокинов Th1/Th2 в сторону Th1. Одновременная стимуляция Th1 и Th2 с усилением синтеза IFN- γ и IL-4, очевидно, не создавала оптимального баланса Th1/Th2-ответов, необходимого для контроля репликации вирусов. Применение виферона при ХВГ С вело к снижению секреции IL-4 без существенного прироста IFN- γ . Влияние циклоферона на продукцию цитокинов было сходным, но более мягким. Циклоферон способствовал снижению уровня TNF- α , повышению уровня IFN- γ и IFN- α , а курс интераля и циклоферона способствовал снижению исходно высоких уровней TNF- α и IL-1 β .

В раннее проведенных Н.В. Рогозиной (2001) и И.В. Шиловой (2003) исследованиях под руководством Л.Г. Горячевой, установлено, что эффективность циклоферона обусловлена не только усилением продукции интерферона, сколько иммунорегулирующим влиянием на цитокины и не зависит от первоначального уровня интерферона у больных. Показано снижение уровня репликации HCV в крови, обоснована и предложена его комбинированная терапия с рекомбинантным интерфероном-альфа.

Циклоферон обладает наиболее существенным влиянием (табл.7.1.)

на снижение титров HCV. Результаты исследования мРНК цитокинов в контроле выявили присутствие мРНК IFN α , IL-2,-6,-8,-19,-12,-18 и TNF- α . Обработка инфицированных HCV клеток выявила мРНК указанных цитокинов, за исключением TNF- α . Антивирусное действие индукторов интерферона реализуется через механизм активации цитокинов, подавляемых при вирусном инфицировании, что подтверждено нами изучением влияния циклоферона, как наиболее хорошо изученного и охарактеризованного препарата, на репродукцию вируса гепатита С и экспрессию мРНК цитокинов в клеточной культуре МТ4. В неинфицированных клетках присутствует мРНК всех исследованных цитокинов, за исключением ИЛ8. В инфицированных HCV клетках ингибируется активность альфа/гамма-ИФН, ИЛ2,4,6, также заметно (до 11.5lg) нарастают титры вируса. Обработка инфицированных клеток циклофероном восстанавливает активность мРНК цитокинов, параллельно регистрируется выраженная ингибция вируса. Следовательно, антивирусное действие циклоферона реализуется через механизм активации препаратом цитокинов, при вирусном инфицировании. Дополнительным доказательством правомочности такого вывода служат данные по регуляции активности цитокинов индукторами интерферона.

Таблица 7.1.
Влияние циклоферона на вирус гепатита С*

| Пробы культуральной жидкости из ВГС инфицированных культур клеток МТ-4, обработанных: | Титры HCV (Lg ТЦД _{50/20 мкл}) на день наблюдения за инфицированными культурами клеток | |
|---|--|----------|
| | 4-й день | 7-й день |
| Циклофероном | 1.5 | 6.0 |
| Контроль, без обработки | 3.6 | 11.5 |

*исследования проведены в НИИЭМ им.Н.Ф.Гамалеи РАМН под руководством профессора А.Н.Наровлянского.

Вместе с тем, иммунный ответ при вирусных инфекциях, строго не вписывается в двойственную природу Т-клеточного ответа. Определенную роль играет ИЛ4, который ингибируется HCV, но ингибция преодолевается циклофероном, что играет известную роль в подавлении инфекционной активности.

Можно полагать, что **циклоферон** весьма перспективен для снижения инфекционной активности HCV, поскольку препарат в 1.9-2.4 раза снижает активность вируса.

Определение показателей иммунного статуса больных ХВГ до начала

лечения позволяет прогнозировать эффект противовирусных препаратов. Установлено, что положительный результат регистрировался у детей с выраженной продукцией *in vivo* IL-1 β и IFN- γ . Однако при дифференцированном подходе в выборе препарата необходимо учитывать и другие параметры. Так, у больных ХВГ В повышенное содержание IL-4, IgE и сниженные относительно «нормы» концентрации IgA указывают в пользу ламивудина, а низкая продукция IL-4 и высокий уровень TNF- α , IgM, IgG и IgE в пользу интералля. При ХВГ С положительный эффект интералля можно предвидеть у больных с повышенным уровнем IL-4, сочетающийся со сниженной продукцией IgA и IgE. Критерием прогноза эффективности виферона у больных ХВГ С является значительное повышение уровня IL-4. Повышение в ходе лечения концентраций IFN- γ и IgE, одновременно со снижением синтеза TNF- α , IL-1 β и/или IL-4 служит сигналом результативности терапии. Доказанный мягкий иммуномодулирующий эффект циклоферона дает обоснование к его использованию в качестве средства комбинированной терапии*. Сочетанное применение препаратов IFN- α и ламивудина может привести к выраженной активации всего цитокинового звена.

В лечении ХВГ у детей важна и патогенетическая терапия в сочетании с противовирусной терапией. Препаратами выбора могут быть не только *карсил* и *эссенциале форте*, но и *урсодеоксихолевая кислота (УДХК)*, *фосфоглив*, *гептрал*. УДХК на разных уровнях блокирует патологический каскад медиаторов, запускающих апоптоз, устраняет или частично нейтрализует этот важнейший механизм прогрессирования хронического процесса и способствует уменьшению фиброза, что является одной из главных целей лечения. *Фосфоглив* - гепатопротектор, содержащий фосфатидилхолин и глицерризиновую кислоту. Восстанавливает целостность мембран за счет высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот, линолевой и линоленовой, ингибирует раннюю стадию репликации.

Присоединение УДХК и фосфоглива к антивирусной терапии потенцирует противовирусный эффект, повышая частоту полной ремиссии с 33,0 до 56,5-69,8%, особенно у лиц резистентных к α -IFN. Их использование уменьшает частоту и выраженность побочных эффектов действия IFN на функцию желудочно-кишечного тракта в 3-3,5 раза.

Особенности иммунопатогенеза вирусных гепатитов гемоконтактной группы (нарушения клеточного звена иммунитета и выраженный дисбаланс цитокинов) диктуют необходимость использовать в качестве эффективных средств лечения не только противовирусные препараты, но и средства патогенетической направленности. Наиболее понятными

и эффективными средствами патогенетической терапии с плейотропными эффектами являются препараты рекомбинантных цитокинов (В.К. Козлов и соавт., 2008).

Впервые применять рекомбинантный интерлейкин-2 человека - препарат *Ронколейкин*[®] - в терапии взрослых больных ХГС начали сотрудники кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии в 1998 году. Лечение приводило к восстановлению показателей клеточного звена иммунитета, иммунорегуляторного индекса, увеличению функциональной активности нейтрофилов и моноцитов, нормализации содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов основных классов, снижению уровней TNF- α , IL-1 β и IL-4 на фоне увеличения содержания IFN- γ и IL-2 в сыворотке крови и супернатанте гепатобиоптатов (А.Т. Журкин, С.Л. Фирсов, 2001, 2004; В.М. Мицура и соавт., 2003, 2004, 2005; Л.Ф. Скляр и соавт., 2002, 2004, 2006).

Опыт лечения детей от 3-х до 16 лет с прогрессивным течением ВГВ, ВГС и микст-гепатитами (В+С) показал, что монотерапия *Ронколейкином*[®] в течение 8 недель (16 инфузий) приводит к полной первичной ремиссии у 100% детей больных ВГВ, у 60% - микст-гепатитами. У больных ВГС первичная биохимическая ремиссия составила 85%, первичная вирусологическая ремиссия - 78%. Через 6 месяцев полная стабильная ремиссия выявлена у 90% детей с ВГВ, 50% - микст-гепатитами. У больных ВГС стабильная биохимическая ремиссия составила 75%, стабильная вирусологическая ремиссия - 70% (И.В. Бабаченко, В.Н. Егорова, 2006).

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПЕДИАТРОВ

Противовирусные средства для этиотропной комбинированной терапии хронических вирусных гепатитов у детей

Препараты: виферон, интераль, циклоферон, ламивудин, Ронколейкин®

Показания:

Хронический вирусный гепатит В

Циклоферон+ламивудин (зеффикс, эпивир)

Циклоферон+виферон.

Получена полная ремиссия у 45-49% больных.

Хронический вирусный гепатит С

Интераль+Циклоферон

Получена полная ремиссия у 62.5% больных. Эффективность терапии повышается на 30-40% при назначении препаратов в первые три года болезни, обеспечивая стабильную ремиссию у 60-71% больных.

Применение в комбинированной терапии циклоферона позволяет снизить побочные эффекты интерферонов и улучшить их переносимость.

Критерием положительного ответа на противовирусную терапию служат исходно высокие уровни продукции IL-1β (более 600 пг/мл) и IFN-гамма (48-92 пг/мл).

Дозы и применение

Интераль вводится 1 раз в суточной дозе 3 млн./м², 3 раза в неделю.

Виферон до 3-х лет – 1 млн. МЕ, старше 3-х лет-2 млн МЕ, вводится препарат per rectum 2 раза в день, 3 раза в неделю.

Циклоферон (12.5% раствор и/или таблетированная форма по 150 мг) суточная доза 10 мг/кг массы тела, вводится 1 раз в сутки с интервалом 24-72 часа.

Ламивудин (зеффикс, эпивир) суточная доза 3 мг/кг массы тела, но не более 100 мг. Вводится ежедневно 1 раз в сутки.

Микст-гепатиты

HBV+HCV-микст инфекция

Первые три месяца – *интерферон + циклоферон, далее циклоферон+ламивудин.*

HCV+HBV-микст инфекция

Первые три месяца – *циклоферон+интераль, далее подключить рибавирин.*

Длительность терапии от 6 до 12 месяцев.

Гепатиты гемоконтактной группы с прогрессирующим течением

Ронколейкин® вводится в течение 8 недель с периодичностью 2 раза в неделю (16 внутривенных инфузий): детям от 1 года до 3-х лет – по 0,25 мг в 200 мл физиологического раствора, детям старше 3 лет – по 0, 5 мг.

Противовирусная терапия, рекомендуемая для лечения ВИЧ-инфекции на фоне вирусных гепатитов В и С²¹

В последние годы в структуре инфекционной патологии увеличилась частота смешанной ВИЧ/ВГС/ВГВ инфекции, что явилось отражением текущей эпидемии наркомании. Число ВИЧ-инфицированных наркоманов, имеющих маркеры вирусного гепатита С приближается к 97%, значительная часть ВИЧ-инфицированных пациентов имеет маркеры перенесенного гепатита В. В России больных хроническим гепатитом С и носителей вируса гепатита С не менее 2.5 млн человек. По оценочным данным на территории РФ среди ВИЧ-инфицированных нуждаются в лечении хронического гепатита С около 70 тыс человек.

*Таблица 7.2.
Противовирусные препараты, рекомендуемые для проведения
противовирусной терапии*

| Препараты | № регистрационного удостоверения |
|--|--|
| 1 | 2 |
| Абакавир Зиаген | №011612/92 |
| Абакавир+Ламивудин+ Зидовудин Тризивир | №015795/01 |
| Зидовудин Азидотимидин Тимазид Зидовудин-Ферейн Ретровир | №003924/01 93/250/13 003384/01 П№014791/01-2003 |

²¹ Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных пациентов. Методическое письмо №163-РХ от 20 января 2006г. /Под ред. Н.Д. Юшук.- М., 2006.

| 1 | 2 |
|---|---|
| <p>Ламивудин Зеффикс Эпивир ТриТнСи Ламивудин+Зидовудин Комбивир</p> <p>Ставудин</p> <p>Веро-Ставудин Зерит</p> | <p>П№01 1613/01-1999 П№014918/02-2003</p> <p>П№016050/01</p> <p>Р№002941/01 П№015401/02</p> |
| <p>Невиррапин Вирамун Ифавиренц Стокрин</p> | <p>П№002941/01 П№015401/02 П-8-242МШ176</p> |
| <p>Индинавир Криксиван Лопинавир+Ритонавир Калетра Нелфинавир Вирасепт Ритонавир Норвир</p> | <p>П№011421/02-2002</p> <p>П№013751/02-2002</p> <p>№014818/01-2003</p> <p>П№011575/01-1999</p> |
| <p>Стандартный интерферон альфа-2 Реаферон –ЕС Роферон А</p> | <p>Р№000642/01 П№014755/01-2003</p> |
| <p>Пегилированный интерферон альфа-2а Пегасис</p> | <p>П№013704/01</p> |
| <p>Рибавирин Арвирон Рибавирин-Верте Рибавирин Рибамидил Рибапег</p> | <p>Р№003272/01 ЛС-000413 ЛС-000206 Р№001844/01-2002 Р№002117/02</p> |

**- генерические названия лекарственных средств, в отличие от торговых, выделены жирным курсивом*

Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных (общие положения)

1. Целью метода противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных является:

- Достижение устойчивого вирусологического ответа – отсутствие в сыворотке крови РНК ВГС или ДНК ВГВ при определении чувствительными методами через 6 и более месяцев после отмены противовирусной терапии, а также полной нормализации биохимических показателей.
- Устойчивый вирусологический ответ ассоциируется с улучшением гистологической картины ткани печени, а также со снижением риска прогрессирования болезни.
- Стабилизация и предотвращение нарушения и улучшение функции печени.

Клинико-лабораторные критерии назначения комбинированной противовирусной терапии

- Оценка клинических показателей;
- Общий анализ крови и мочи;
- Оценка биохимических показателей (АлАТ, АсАТ, билирубин, протромбиновый индекс, общий белок и его фракции, креатинин и др.);
- Определение маркеров репликации гепатитов В и С (ДНК и РНК методом ПЦР, генотипирование ВГС, HBeAg и анти-HBe);
- Определение показателей, характеризующих состояние щитовидной железы (ТТГ, УЗИ);
- Определение показателей иммунного статуса (уровень CD4+клеток);
- Результаты пункционной биопсии (для пациентов с ХГС с генотипом 1 или 4 при высокой «вирусной нагрузке»;
- ЭКГ (лицам старше 40 лет) и УЗИ органов брюшной полости.

Критерии эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов

Оценку эффективности комбинированной терапии у больных ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов рекомендуется осуществлять по совокупности следующих информативных критериев (табл.7.3).

Таблица 7.3.
Информативные критерии эффективности терапии

| Критерий | Характеристика изменений/проявлений |
|--|---|
| Вирусологический | Исчезновение из сыворотки крови маркера репликации вируса гепатита С – РНК ВГС. |
| Биохимический | Нормализация активности АлАТ. |
| Морфологический | Улучшение гистологической картины ткани печени. |
| Ранний вирусологический ответ (РВО) | Отсутствие РГН ВГС в сыворотке крови через 12 недель от начала противовирусной терапии или снижение концентрации РНК ВГС не менее чем на 2 Log; |
| Вирусологический ответ в конце лечения | Отсутствие РНК ВГС сразу после завершения курса противовирусной терапии |
| Устойчивый вирусологический ответ | Отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови через 24 недели после завершения терапии |

Оценка безопасности комбинированной противовирусной терапии

На всем протяжении лечения необходимо выполнять следующие исследования:

- Клинический анализ крови (через 2,4 недели и далее каждые 4 недели на фоне проводимой терапии, далее – по показаниям);
- Динамика АлАТ и АсАТ, билирубина через 2,4 недели от начала лечения и далее каждые 4 недели и через 1 месяц по окончании курса терапии, затем – по показаниям;
- Ежемесячно – определение уровня CD4+ клеток;
- Определение уровня РНК ВГС (до лечения, через 12 недель после его начала и через 24 недели лечения).
- В конце лечения, через 24 недели после его окончания, используя один и тот же метод исследования.
- Определение уровня ТТГ до лечения, далее – по показаниям.

Приложение 1
КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ
ПО ФИРМАМ-ПРОИЗВОДИТЕЛЯМ

Bristol Myers Squibb (USA)

| Торговое название* | Аббревиатура | Непатентованное название | Группа препаратов | Механизм действия |
|--------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|
| 1. Зерит | d4T | Ставудин | Нуклеозидный ингибитор | Аналог тимидина |
| 2. Видекс | ddI | Диданозин | Нуклеозидный ингибитор | Аналог аденина |
| 3. Суства | EFV | Ифавиренц | Ненуклеозидный ингибитор | |
| 4. Рейатаз | | Атазанавир | Ингибитор протеазы | |

Merck Sharp&Dohme (USA)

| | | | | |
|--------------|-----|-----------|--------------------------|--|
| 1. Стокрин | EFV | Ифавиренц | Ненуклеозидный ингибитор | |
| 2. Криксиван | IDV | Индинавир | Ингибитор протеазы | |

Abbott Laboratories (USA)

| | | | | |
|------------|-------|----------------------|------------------------------------|--|
| 1. Норвир | RTV | Ритонавир | Ингибитор протеазы | |
| 2. Калетра | LPV/R | Лопинавир+ Ритонавир | Комбинированный Ингибитор протеазы | |

GlaxoSmithKline (UK)

| Торговое название * | Аббревиатура | Непатентованное название | Группа препаратов | Механизм действия |
|---------------------|--------------|--------------------------------|--|-------------------|
| 1. Зидовудин | AZT | Азидотимидин | Нуклеозидный ингибитор | Аналог тимидина |
| 2. Ретровир | AZT | Азидотимидин | Нуклеозидный ингибитор | Аналог тимидина |
| 3. Эпивир | 3TC | Ламивудин | Нуклеозидный ингибитор | Аналог цитидина |
| 4. Зианген | ABC | Абакавир | Нуклеозидный ингибитор | Аналог гуанина |
| 5. Комбивир | CBV | Зидовудин+ Ламивудин | Комбинированный Нуклеозидный ингибитор | |
| 6. Тризивир | TZV | Зидовудин+ ламивудин+ абакавир | Комбинированный Нуклеозидный ингибитор | |
| 7. Эпзиком | | Абакавир+ Ламивудин | Комбинированный Нуклеозидный ингибитор | |
| 8. Агенераза | AMP, APV | Ампренавир | Ингибитор протеазы | |
| 9. Лексива | FPV | Фосампренавир | Ингибитор протеазы | |

Hoffmann-La Roche (Swiss)

| | | | | |
|--------------|--------------|-------------|------------------------|-----------------|
| 1. Хивид | ddC | Зальцитабин | Нуклеозидный ингибитор | Аналог цитидина |
| 2. Инвираза | INV, SQV HGC | Саквинавир | Ингибитор протеазы | |
| 3. Фортоваза | FTV, SQV SGC | Саквинавир | Ингибитор протеазы | |
| 4. Вирасепт | NFV | Нелфинавир | Ингибитор протеазы | |

| | | | | |
|-----------|--|------------|---------------------------|--|
| 5. Фузион | | Энфувиртид | Ингибитор входа и слияния | |
|-----------|--|------------|---------------------------|--|

Boehringer Ingelheim (Germany)

| | | | | |
|------------|-----|------------|--------------------------|--|
| 1. Вирамун | NVP | Невирапин | Ненуклеозидный ингибитор | |
| 2. Аптивус | | Типрановир | Ингибитор протеазы | |

Gilead Sciences (USA)

| | | | | |
|------------|-----|-------------------------|------------------------------------|--|
| 1. Виреад | TDF | Тенофовир DF | Ингибитор протеазы | |
| 2. Эмтрива | FTC | Эмтрицитабин | Ингибитор протеазы | |
| 3. Трувада | | Эмтрицитабин +Тенофовир | Комбинированный Ингибитор протеазы | |

Agouron Pharmaceuticals

| | | | | |
|-------------|-----|------------|--------------------|--|
| 1. Вирасепт | NFV | Нелфинавир | Ингибитор протеазы | |
|-------------|-----|------------|--------------------|--|

Pfizer Upjohn (USA)

| | | | | |
|---------------|-----|------------|------------------------|--|
| 1. Рескриптор | DLV | Делавирдин | Нуклеотидный ингибитор | |
|---------------|-----|------------|------------------------|--|

Vertex Pharmaceuticals

| | | | | |
|--------------|----------|---------------|--------------------|--|
| 1. Агенераза | AMP, APV | Ампренавир | Ингибитор протеазы | |
| 2. Лексива | FPV | Фосампренавир | Ингибитор протеазы | |

В заключении необходимо сказать, что современное здравоохранение имеет в своем арсенале четыре группы противовирусных средств: химиопрепараты, иммуномодуляторы – интерфероны и их индукторы. Все они обладают доказанным этиотропным и иммуномодулирующим действием. Они должны эффективно применяться в детской практике с целью терапии и профилактики малоконтролируемых вирусных инфекций.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева М.Г. Вирусные гепатиты у взрослых.-Краснодар, 2007.
2. Бабаченко И.В., Егорова В.Н. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии инфекционных заболеваний. // Terra Medica, 2006: № 4 (44), с. 35-39
3. Вершинина Е.Н. Иммунометаболические нарушения и способы их терапевтической коррекции при респираторных заболеваниях у детей с герпесвирусным инфицированием //Автореф. дисс. ...к.м.н.-Санкт-Петербург, 2006.
4. Вирусные гепатиты.Современные аспекты терапии и фармакоэкономики. Пособие для врачей с грифом УМО /Под редакцией Т.В.Сологуб.-М., 2008.
5. Горячева Л.Г. НВ-НС-вирусная инфекция у детей, инфицированных в раннем возрасте //Автореф. дисс. ...д.м.н.-Санкт-Петербург, 2005.
6. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии.М., 2008.
7. Дриневский В.П., Образцова Е.В., Осидак Л.В. с соавт. Анаферон детский в комплексной терапии и профилактике гриппа и других ОРВИ у детей //УРМЖ.-2006.-№5.
8. Дондурей Е.А. с соавт. Арбидол в комплексной терапии сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей // Детские инфекции.-2007.-№2.
9. Егорова В.Н., Бабаченко И.В., Дегтярева М.В., Попович А.М. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в педиатрической практике. // СПб: изд-во "Альтер Эго", 2008. - 44 с.
10. Ершов Ф.И., Романцов М.Г.Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей.-М.,-2007.
11. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии.-М., 2005.
12. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Острые респираторно-вирусные инфекции //Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей.-Санкт-Петербург, 2007.-С.45-80.
13. Интерферону – 50 лет: Материалы конференции/ Под редакцией Ф.И.Ершова.- Москва, 2007.
14. Инфекционные болезни у детей /Под редакцией Д.Марри.-М., 2006.
15. Киселев О.И.,Ткаченко Б.И.,Ершов Ф.И. Индукция интерферонов. Новые подходы к созданию функциональных индукторов // Фундаментальные направления молекулярной медицины.-Санкт-Петербург, 2005.
16. Козлов В.К., Стельмах В.В., Радченко В.Г. Современная стратегия комплексного лечения НСV-инфекции. // Санкт-Петербург: Диалект, 2008. – 80 с.
17. Кондратьева Е.И., Шемякина Т.В.,Голикова Е.В. Неспецифическая профилактика острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой //Педиатрия.-2007.-№2.-С.76-80.
18. Малахов А.Б., с соавт. Современные аспекты профилактики респираторных заболеваний у детей // Педиатрия.-2007.-№2.-С.76-80.

раторных инфекций у детей с атопией // Лечащий врач.-2007.-№7.

19. Методическое письмо Минздравсоцразвития России «Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных пациентов.-М., 2006.

20. Методическое пособие «Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени» /Под редакцией В.Т. Ивашкина и Н.Д.Ющука.-М., 2003.

21. Минаева Н.В. Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противоинойфекционной защиты // Автореф. дисс. д.м.н.-Пермь, 2006.

22. Москалева Е.В. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции у детей при перинатальном инфицировании //Автореф. дисс. к.м.н.-Красноярск, 2007.

23. Попович А.М., Егорова В.Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения. СПб: ООО «Издательский Дом «Новости правопорядка», 2006. – 39 с.

24. Рамазанова З.К. Состояние иммунной системы, интерферонотенез и продукция цитокинов у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой в разные периоды заболевания //Автореф. дисс. ...к.м.н.-Москва, 2007.

25. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Книга 2.//Под редакцией А.А.Баранова, Н.Н.Володина, Г.А.Самсыгиной.-М., 2007.

26. Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Индуктор интерферона – циклоферон. Итоги и перспективы клинического применения.-СПб, 2007.

27. Романцов М.Г., Горячева Л.Г. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике. Издание 1.-СПб, 2007.

28. Сарвилина И.В. Оценка эффективности применения циклоферона у часто болеющих детей на основе протеомного профиля плазмы крови // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им.И.И.Мечникова.-2007.-№1.-С.30-35.

29. Сергеева Н.В. Клинико-патогенетическая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей и тактика рациональной терапии //Автореф. дисс. ...к.м.н.-Санкт-Петербург, 2004.

30. Серебряная Н.Б., Егорова В.Н. Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции. Пособие для врачей. // Санкт-Петербург: Новая альтернативная полиграфия, 2007. – 28 с.

31. Удилова Е.Е. Клиника, иммунокорригирующая терапия и функциональное состояние Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей // Автореф. дисс.к.м.н.-Екатеринбург, 2007.

32. Лыкова Е.А., Воробьев А.А., Боковой А.Г. Нарушения интерферонотенуса у детей с острой респираторной инфекцией и его коррекция бифидумбактерином-форте.// Журн. микробиол., -2001.- № 2.- С. 65-67.

33. Коровина Н.А., А.Л. Заплатников, Ф.Г. Нагиева. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулятора ИРС19 у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями // Педиатрическая фармакология. -2003.- N2.

Романцов М.Г.,
Горячева Л.Г.,
Коваленко А.Л.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ИММУНОТРОПНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ
В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ
Руководство для врачей

Компьютерная верстка и дизайн *Серебренникова А.В.*

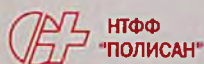
ООО «Издательский Дом СТЕЛЛА»
ООО «Издательство «МедиКа»
191015 Санкт-Петербург, Фуражный пер. д. 3, литер К, оф. 415
БЦ «Грани»
Тел./факс (812) 449-55-71
E-mail: id.stella@mail.ru, sv-medica@mail.ru

Подписано в печать 02.07.2008 Формат 1/16 60*84/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Заказ №1486.
Тираж 6500 экз.

Отпечатано в типографии «Премюм Пресс»
Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д.4

ЦИКЛОФЕРОН®

Мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ



www.polysan.ru



**ЩИТ
И МЕЧ
ИММУННОЙ
ЗАЩИТЫ**

- Первый российский низкомолекулярный индуктор интерферона
- Оригинальный механизм фармакологического действия
- Безопасность, надежность и доказанная эффективность
- Идеальная совместимость
- Производится в соответствии с международным стандартом качества GMP



Показания к применению:

Таблетки
(Per№ 001049/02-2002):
вирусные инфекции
(грипп, ОРЗ, гепатиты, герпес),
кишечные инфекции,
нейроинфекции

инъекции
(Per№ 001049/03-2002):
вирусные инфекции,
заболевания передаваемые
половым путем, кишечные
инфекции, нейроинфекции

Линимент
(Per№ 001049/01-2002):
уретриты, баланопоститы,
вагиниты, стоматиты,
пародонтиты

Форма выпуска: раствор для инъекций
12,5% в ампулах по 5 мл №5;
таблетки по 0,15 г, покрытые
кишечнорастворимой оболочкой;
линимент 5% во флаконах по 5 мл №5 и
тубы по 5 мл