

А. Г. Петрова, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск

# ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ И КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИКЛОФЕРОНА У ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР

**Ключевые слова:** ОРВИ, грипп, часто болеющие дети, ротавирусная инфекция, ВИЧ, метаанализ, Циклоферон®  
**Keywords:** ARVI, flu, frequently ill children, rotavirus infection, HIV, meta-analysis, Cycloferon®

**Резюме.** В обзоре суммированы данные некоторых публикаций по применению меглума акридоната (Циклоферона) у детей, отобранные из многочисленных источников литературы. Показана эффективность препарата при острых респираторных вирусных инфекциях и гриппе, в том числе у часто болеющих детей и детей с аллегопатологией. Обзор также включает данные собственных исследований по применению Циклоферона при ротавирусной инфекции и ВИЧ-инфекции у детей. Достаточно подробно поясняется механизм действия препарата. В заключение даны результаты метаанализа публикаций об эффективности клинического применения Циклоферона.

**Summary.** The review summarizes data from some publications on the use of meglum acridonacetate (Cycloferon®) in children, selected from numerous literature sources. The drug has been shown to be effective in acute respiratory viral infections and flu, including in frequently ill children and children with allegopathology. The review also includes data from our own research on the use of Cycloferon® in rotavirus infection and HIV-infection in children. The mechanism of action of the drug is explained in sufficient detail. In conclusion, the results of meta-analysis of publications on the effectiveness of clinical use of Cycloferon® are given.

Несмотря на весьма обширный список лекарственных препаратов, острые респираторные заболевания (ОРЗ) остаются до сих пор плохо контролируемые инфекциями. Одной из причин этого является их полиэтиологичность: в настоящее время известно более 200 вирусов шести семейств, вызывающих заболевания носоглотки и дыхательных путей.

В связи с возрастанием роли вирусов в патологии человека интерес врачей и исследователей к противовирусной терапии постоянно растет.

За последние десятилетия появилось множество препаратов, действующих на респираторные вирусы на различных этапах их жизненного цикла. Однако ввиду отсутствия у практического врача чувствительных методов вирусологической экспресс-диагностики у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) часто и вполне обоснованно применяют препараты, обладающие широким спектром противовирусного действия за счет неспецифических механизмов влияния на иммунитет [1].

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦИКЛОФЕРОНА

Индукторы интерферона – высоко- и низкомолекулярные соединения природного и синтетического происхождения, которые «включают» синтез эндогенного интерферона, обладают противовирусной активностью и выраженным иммуномодулирующим эффектом. Индукторы интерферона обладают уникальной способностью стимулировать синтез эндогенного интерферона в определенных органах и популяциях клеток, что имеет преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов экзогенными интерферонами. Широкое применение при лечении гриппа и ОРВИ получил Циклоферон® (меглюмина акридонацетат) – низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона, относящийся к классу акридонов. Оригинальный отечественный препарат выпускается в ампулах (12,5% р-р по 2 мл), таблетках (150 мг), в форме линимента (5% в тубе по 5 мл) и используется в клинической практике уже более 20 лет.

Основным достоинством Циклоферона является его полифункциональность – сочетание различных фармакологических эффектов. Широкий спектр профилактического и лечебного действия препарата при ОРВИ обусловлен прямым воздействием на репликацию вирусов и его интерферониндуцирующей, противовоспалительной и иммунокорригирующей активностью [2].

### ЦИКЛОФЕРОН® КАК ИНДУКТОР ИНТЕРФЕРОНА

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

Ведущую роль в защите против вирусов играют интерфероны 1-го и 2-го типов (INF- $\alpha/\beta$  и  $\gamma$ ). Процесс образования интерферона требует индукции, а неодинаковая способность людей индуцировать интерферон связана с особенностями иммунного ответа. Низкая индукция INF- $\alpha$  и INF- $\gamma$  при ОРВИ служит признаком измененной реактивности больных, объясняя возникновение реинфекции и бактериальных осложнений при текущей вирусной инфекции, активируя латентные очаги и наслаивание суперинфекции. Депрессия иммунных реакций, наиболее выраженная в начале вирусной инфекции, особенно гриппозной, создает условия для попадания персистирующей в верхних дыхательных путях микробной флоры в другие – в норме стерильные – отделы с развитием в них воспалительного процесса.

У пациентов с осложненным течением ОРВИ на фоне заболеваний ЛОР-органов также наблюдается снижение индукции INF- $\alpha$  и INF- $\gamma$ . Исходя из этого, в последние годы стали говорить о так называемой многоцелевой монотерапии ОРЗ, когда с помощью одного лекарственного средства удается добиться нескольких клинических эффектов. В этом плане рациональным является использование препаратов, стимулирующих продукцию собственного интерферона, активирующих естественный иммунитет и корригирующих адаптивный. Циклоферон® индуцирует синтез INF- $\alpha$ . Преимуществами препарата являются быстрое проникновение в кровь, низкое связывание с белками, широкое распространение в органах, тканях и биологических жидкостях организма. 99% введенного препарата элиминируется почками в неизмененном виде в течение 24 часов. Однократное введение Циклоферона обеспечивает относительно длительную (до 72 часов) циркуляцию интерферона на терапевтическом уровне. Циклоферон® не обладает пирогенностью и аллергенностью; отсутствует опасность возникновения аутоиммунных процессов, отсутствуют мутагенный, тератогенный, эмбриотоксический, канцерогенный эффекты; не метаболизируется в печени и хорошо сочетается с традиционными терапевтическими средствами лечения. Высокая степень безопасности позволяет применять Циклоферон® как в педиатрической практике, так и у лиц пожилого возраста. Сопутствующие соматические заболевания не требуют корректировки дозы препарата. Поскольку Циклоферон® активирует выработку организмом эндогенного интерферона, не обладающего антигенностью, закономерно отсутствуют негативные эффекты, присущие препаратам экзогенного интерферона. Синтез интерферона сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам, обеспечивающим защиту организма от перенасыщения.

### 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 Th2. Они различаются по продукции цитокинов при развитии иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу, который играет решающую роль в противовирусной защите.

Одним из важных направлений формирования полноценного иммунного ответа является регуляция синтеза INF- $\gamma$ . Продукция INF- $\gamma$  Th1 осуществ-

вляется благодаря стимуляции INF- $\gamma$ -индуцирующих цитокинов (ИЛ-12, ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ ). ИЛ-12, лидируя в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции синтеза INF- $\gamma$ , выступает в роли синергиста ИЛ-12, который стимулируется при действии Циклоферона [2].

### ЦИКЛОФЕРОН® КАК ПРОТИВОВИРУСНОЕ СРЕДСТВО

В результате проведенных исследований было показано протективное действие Циклоферона при пероральном применении в отношении экспериментальной гриппозной инфекции (штамм A/Aichi/2/68 (H3N2)) у белых мышей. Показано, что применение препарата вызывает индукцию интерферона и приводит к увеличению продолжительности жизни животных, угнетению репродукции вируса в легких, снижению инфекционной активности вируса [3].

Аденовирусы представляют собой широкую группу патогенов человека, которые в настоящее время не имеют конкретных и безопасных лекарств для лечения. Продемонстрирована прямая (не IFN-опосредованная) противовирусная активность Циклоферона (10-карбоксиметил-9-акриданона, СМА), мощного индуктора интерферона, против аденовируса типа 6 (Ad6) в клетках Her-2. Продукцию вируса и детали морфогенеза изучали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с антителами к белку гексона Ad6 и просвечивающей электронной микроскопии соответственно. ИФА показал, что СМА не ингибирует синтез вирусного белка, но вместо этого сильно снижает способность вируса генерировать инфекционное потомство вируса в зависимости от дозы. Ультроструктурное исследование показывает, что СМА изменяет структуру внутриядерных вирус-специфических включений. Предполагается, что СМА подавляет поздние стадии вирусного цикла в зараженной клетке [4].

Цикл репликации вируса простого герпеса (ВПГ) хорошо изучен, и его выраженные морфологические этапы репродукции в клетке делают его удобной моделью для изучения противовирусной активности химических соединений. В ходе проведенных исследований впервые показано, что воздействие Циклоферона приводит к ярко выраженной задержке репликативного цикла ВПГ на стадии формирования ДНК-содержащих капсидов в ядрах клеток, тогда как воздействие INF- $\alpha$  проявляется на более поздних стадиях вирусного морфогенеза и препятствует формированию наружной липопротеидной оболочки вирионов ВПГ. Полученные результаты свидетельствуют, что Циклоферон® обладает дополнительным, по сравнению с интерфероном, вирус ингибирующим действием [5].

### ЦИКЛОФЕРОН® КАК СТИМУЛЯТОР ОБРАЗОВАНИЯ ДЕФЕКТ-ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ ВИРУСНЫХ ЧАСТИЦ

Аномальные или дефектные формы вирусов обнаружены практически у всех инфекционных и онкогенных вирусов животных и человека; они образуются в процессе внутриклеточного цикла развития вирусов и/или под действием различных экзогенных факторов (химических, физических и биологических). Было экспериментально доказано формирование дефектных интерферирующих частиц вирусов под влиянием Циклоферона [5].

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФЕРОНА

Циклоферон® в профилактических целях в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ позволяет корректировать иммунные дисфункции в клеточном, гуморальном звеньях иммунитета, факторах неспецифической резистентности, обеспечивая снижение заболеваемости.

И.Л. Высочинной показаны снижение кратности (в 2,2 раза) и длительности эпизодов (на 2,7 дня), уменьшение проявлений синдрома лимфаденопатии, астенического и синдрома хронической усталости, осложненного течения заболевания, восстановление нормальной флоры слизистых оболочек носа и зева. В исследованиях И.В. Сарвиной отмечены снижение частоты ОРВИ в 4,1 раза и уменьшение длительности обострения ОРЗ в 1,7 раза, а также остроты развития аллергии в 4,1 раза и частоты развития аллергии в 4,6 раза. В исследованиях М.Г. Романцова, Т.И. Гаращенко, 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. В случаях ОРВИ, осложненной лакунарной ангиной, нормализация температуры (в первые 48 часов) отмечена у 88% больных против 24% пациентов, получающих антибиотики.

О.Г. Шульдяковой, М.Г. Романцовым, А.А. Шульдяковым (2007) показано снижение заболеваемости в 2,4–4,4 раза в организованных коллективах детей и подростков. При приеме курса Циклоферона наблюдается смена структуры ОРВИ среди заболевших, увеличиваются легкие, уменьшаются тяжелые и осложненные (в 4,3 раза и более) формы заболеваний. Улучшение клинической симптоматики происходит на фоне усиления макрофагальной активности, активации синтеза интерферона, снижения уровня ФНО, нарастания концентрации иммуноглобулина А (IgA), включая его секреторный компонент (s-IgA). Циклоферон® наиболее эффективен, если начать его прием при первых признаках заболевания. Важно, что терапевтические свойства данного препарата не зависят

от этиологии ОРВИ. Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, что препятствует развитию таких осложнений, как менингит, энцефалит и др. У взрослых и детей с 4 лет Циклоферон® назначается по базовой схеме согласно инструкции.

Кроме того, хорошо известно, что при ОРВИ у многих пациентов может происходить реактивация ряда латентных инфекций. Применение в терапии Циклоферона, обладающего активностью в отношении ВПП, цитомегаловируса (ЦМВ), способствует профилактике рецидивов герпесвирусных инфекций.

### ЦИКЛОФЕРОН® У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Необходимость назначения индукторов интерферона при ОРВИ диктуется физиологическим дефицитом интерферона при развитии инфекционного процесса. Известно, что интерферон начинает вырабатываться через 6 часов и достигает максимума через 12 часов от момента внедрения вируса в клетку. К этому времени каскад патофизиологических реакций достигает третьей стадии развития ОРВИ, вследствие чего развивается цитокиновый дефицит, что определяет тяжесть течения заболевания. Особенно в случае лечения часто болеющих детей использование противовирусных препаратов и индукторов интерферона в монотерапии может не приводить к желаемому результату: дети продолжают часто болеть либо инфекция приобретает затяжное течение. Последнее может быть обусловлено узким спектром действия противовирусных лекарственных средств и/или формированием резистентных вирусных штаммов, способных «ускользнуть» от влияния клеток иммунной системы, что приводит к их длительной персистенции и латентному пребыванию в организме.

Изучено влияние включения в схему терапии препарата Циклоферон® на эффективность лечения ОРВИ у часто болеющих детей. Проведен анализ результатов лечения 117 детей, разделенных на три группы в зависимости от схемы терапии. Кроме симптоматической и местной противовирусной терапии пациентам 1-й (контрольной) группы была назначена антибиотикотерапия, 2-й (сравнения 1) группы – антибиотики и Циклоферон®, 3-й (сравнения 2) группы – Циклоферон®. В начале лечения выявлено снижение уровня INF-α и INF-γ при сохраненных показателях сывороточного интерферона, что свидетельствовало о снижении компенсаторных реакций, обеспечивающих противовирусную защиту. Анализ параметров иммунного статуса выявил, что у половины детей происходит активация компенсаторных механизмов (стимуляция выработки CD4+, CD8+ и увеличение показателей НСТ-теста), а у 1/3 – срыв (снижение уровня CD4+, CD16+, IgA и НСТ-теста). После лечения

отмечено восстановление интерфероногенеза у большинства (86,7%) больных, получавших Циклоферон®, у 74,1% детей, получавших в схеме лечения Циклоферон® и антибиотики, и только у 47,1% пациентов, получавших антибиотики. При сравнении иммунных показателей при лечении, включавшем антибиотикотерапию без Циклоферона и в сочетании с ним, в последнем случае чаще отмечена более выраженная и сбалансированная реакция в виде нормализации уровня CD4+ и CD8+. Таким образом, включение в схемы лечения ОРВИ у часто болеющих детей препарата Циклоферон® оказывает положительное действие на иммунный статус, выражающееся в восстановлении изначально сниженного интерфероногенеза, а при сочетании Циклоферона с антибиотикотерапией – иммуномодулирующее действие с благоприятной динамикой иммунных показателей [6].

Дефекты системы иммунитета у часто болеющих детей разнообразны. На практике мы можем наблюдать нарушения различных звеньев врожденного и адаптивного иммунитета. Сведения об иммунном статусе таких пациентов, цитируемые в медицинской литературе, различны, приведены в разные периоды заболевания у детей различных возрастных групп. Для лечения детей используется обычно Циклоферон® в таблетках. Иммунореабилитация в период ремиссии способствует нормализации активационных процессов системы иммунитета: уменьшению избыточной активации в виде отсутствия значимых отличий от уровня групп сравнения CD3+, CD8+, CD28+, активированных Т-лимфоцитов в подгруппах субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к липополисахариду [7].

### ЦИКЛОФЕРОН® В КЛИНИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

А.А. Шульдяков и соавт. в своей статье приводят научное обоснование использования индукторов интерферона в клинике большого ряда инфекционных болезней. Дана оценка эффективности Циклоферона в комплексном лечении больных гриппом и другими ОРВИ, герпесвирусными, арбовирусными и кишечными инфекциями, туберкулезом, в том числе на фоне ВИЧ-инфекции, хроническим бруцеллезом и др. [8].

### ЦИКЛОФЕРОН® В ПРОФИЛАКТИКЕ ОРЗ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Грипп и другие ОРВИ у детей, больных ВИЧ-инфекцией, представляет большую опасность не только в связи с повышенным риском осложнений и обострений хронической патологии, но и вследствие усугубления иммунодефицита. Поэтому профилак-

тика заболеваний является приоритетной для данной группы детей.

Циклоферон®, обладающий пролонгированным противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, стимулирует продукцию INF- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (до 60–80 Ед/мл и выше) лейкоцитами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, эпителиальными клетками, а также клетками селезенки, печени, легких, мозга. Проникает в цитоплазму и ядерные структуры, индуцирует синтез «ранних» INF. Циклоферон® способен подавлять репродукцию широкого спектра возбудителей ОРВИ (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, аденовирусы и др.), герпеса, гепатита С, ЦМВ, ВИЧ, клещевого энцефалита, энтеровирусов, хламидий и вместе с тем оказывает выраженное иммунокорригирующее действие при вторичных иммунодефицитах. На модели ВИЧ-1-инфекции (Смольская Т.Т. и др., 1999) и ВПГ-1 установлено, что Циклоферон® препятствует репродукции вирусов и их цитолитическому действию, блокирует инкорпорацию вирусной ДНК в пресформированные капсиды, приводя к формированию дефектных интерферирующих частиц, не способных заражать здоровые клетки.

Детально изученное противовирусное (в том числе подавление ВИЧ-1-активности), иммунокорригирующее действие Циклоферона (нормализация CD4<sup>+</sup>-клеток, соотношение CD4/CD8<sup>+</sup>, влияние на макрофагально-фагоцитарную систему), его ингибирующее действие на возбудителей ряда оппортунистических инфекций, интерферон-индуцирующая и цитокин-регулирующая активность послужили основанием для назначения препарата детям с ВИЧ-инфекцией в качестве средства неспецифической профилактики гриппа и других ОРВИ в период сезонного подъема заболеваемости [9].

Специфическую профилактику гриппа проводили инактивированной гриппозной вакциной, которую вводили однократно либо двукратно с интервалом в 30 дней. Через 24–48 часов после первичной вакцинации детям назначали индуктор интерферона Циклоферон® в дозе 10 мг/кг по схеме: 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20-й, 23-й дни и затем 1 раз в 5 дней на протяжении 4 месяцев.

В результате анализа частоты ОРВИ в течение 1 года после начала комплекса профилактических мероприятий выявлено ее снижение по сравнению с предыдущими годами в 2,3 раза, случаев гриппа не зарегистрировано.

Проведенное исследование позволило выявить достоверное увеличение концентрации INF- $\gamma$  и снижение концентрации ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных детей через 6 месяцев после начала проведения программы профилактики ОРЗ Циклофероном. Увеличение кон-

центрации INF- $\gamma$  при одновременном снижении ИЛ-4 говорит в пользу активации Th1-ответа и индукции клеточных реакций, что является благоприятным фактором для течения ВИЧ-инфекции.

В целом отмечается значительное уменьшение проявлений инфекционного синдрома иммунной недостаточности, характеризующееся уменьшением частоты вирусных и бактериальных заболеваний органов дыхания и рецидивов оппортунистических инфекций (герпеса и кандидоза). Интегральный показатель – индекс частоты острых заболеваний – снижается в 2,7 раза [9].

### ЦИКЛОФЕРОН® ПРИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) продолжают занимать одно из ведущих мест в инфекционной патологии, уступая по частоте лишь гриппу и другим ОРВИ. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 4 млрд случаев заболеваний, при этом заболеваемость у детей значительно превышает таковую у взрослых. В последние годы до 50–80% случаев ОКИ у детей связывают с вирусным поражением. Вирусные диареи обусловлены такими инфекционными агентами, как ротавирусы, аденовирусы, калицивирусы, торовирусы, астровирусы, коронавирусы и др., список которых постоянно растет. При этом ведущая роль в развитии вирусных диарей принадлежит ротавирусам, которые являются основной причиной гастроэнтеритов у детей младше 5 лет во всем мире. Ротавирусная инфекция на протяжении почти 30 лет сохраняет лидирующие позиции как причина заболеваемости и смертности детей раннего возраста.

Целью проведенного исследования стало изучение влияния индуктора синтеза эндогенного интерферона меглюмина акридонацетата на клиническое течение ротавирусного гастроэнтерита у детей.

Ранее описаны положительный опыт использования Циклоферона при ОКИ бактериальной и вирусной этиологии и при длительном бактерионосительстве, а также тот факт, что применение меглюмина акридонацетата увеличивает продукцию интерферонов иммунными клетками кишечника и способствует более быстрой элиминации ротавируса из организма.

В ретроспективное рандомизированное сравнительное исследование были включены 100 детей обоего пола в возрасте от 3 месяцев до 14 лет, больных ротавирусным гастроэнтеритом. Все дети находились на обследовании и лечении в инфекционной клинической больнице с верифицированным диагнозом «ротавирусная инфекция». В основную группу (№ 1) вошли дети, которые наряду с базисной терапией по-

лучали 12,5% р-р Циклоферона из расчета 10 мг/кг веса 1 раз в сутки внутривенно или внутримышечно в первые три дня болезни, в контрольную группу (№ 2) – дети, получавшие только базисную терапию (диету, регидратацию, сорбенты, пробиотики). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести состояния при поступлении. В ходе исследования оценивали распространенность, частоту и продолжительность основных клинических симптомов болезни: температуры, рвоты, диареи, инфекционного токсикоза и эксикоза. Проведена оценка общего анализа крови при поступлении [10].

Большинство пациентов с ротавирусной инфекцией были от 1 до 3 лет – 65,8 и 61,3% в основной и контрольной группах соответственно. 78,9 и 83,9% больных исследуемых групп не посещали детские учреждения.

В результате лечения у больных, получавших Циклоферон®, достоверно быстрее ( $p < 0,001$ ) отмечалась нормализация температуры ( $Me = 2,0$  суток), тогда как в группе сравнения повышенная температура сохранялась более 4 суток ( $Me = 3,0$  суток). Также в основной группе значимо короче ( $p < 0,005$ ) был период диареи, который составлял 5,0 (4,0–7,0) суток, в то время как в группе сравнения он продолжался 7,0 (5–9) суток. Кроме того, продолжительность интоксикационного синдрома была также достоверно меньшей в основной группе ( $p < 0,036$ ). Длительность болезни в основной группе была меньше, чем в группе сравнения 5,0 (5,0–9,0) и 7,5 (6,0–9,0) суток соответственно ( $p < 0,022$ ).

При расчете частотных характеристик и отношения шансов (OR) двух ведущих клинических синдромов ротавирусной инфекции у пациентов исследуемых групп установлено, что интоксикационный синдром через 3 дня терапии сохранялся у 39,5% в основной и у 51,6% в контрольной группе, OR=1,64 (0,72–3,71). При этом на 5-й день терапии встречаемость диарейного синдрома у пациентов основной группы составила 36,8 против 69,4% в группе сравнения ( $p < 0,01$ ), OR=3,88 (1,7–9,1) [10].

#### МЕТААНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИКЛОФЕРОНА

В результате систематического обзора и последующего метаанализа результатов рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности иммуномодулятора Циклоферона в таблетках при вирусных заболеваниях органов дыхания у взрослых и детей (Н.К. Мазина и соавт., 2017) была получена обобщенная оценка его клинической эффективности с учетом неоднородности сравниваемых групп и изменчивости параметров отклика. Значения формализованных параметров клинической эффективности Циклоферона (повышение аб-

солютной и относительной пользы, OR, число больных, которых необходимо лечить дополнительно Циклофероном, чтобы достичь благоприятного исхода или предотвратить неблагоприятный исход у одного больного, и др.) вычисляли по данным, опубликованным в 16 статьях. Высокая неоднородность затруднила однозначную интерпретацию результатов, однако объединение однородных сравниваемых групп в метаанализе (с поправками на фиксированный и случайный эффекты) повысило статистическую мощность исследования. OR позитивного эффекта у детей (отсутствие новых случаев заболевания после профилактического приема) в возрасте от 6 до 18 лет составило 5,3 (при 95% доверительном интервале (ДИ) от 4,8 до 5,9), коэффициент гетерогенности  $\chi^2=249,5$ ;  $p=0,000\dots$ ;  $I^2=94,8\%$  (при 95% ДИ от 92,7 до 96,3). Это свидетельствовало о неоднородности данных клинических исследований и приближало полученную оценку к медицинской практике. У взрослых применение Циклоферона для лечения ОРВИ повышало шанс перенести заболевание в легкой форме и избежать тяжелых осложнений: OR позитивных исходов составило 9,7 (при 95% ДИ от 7,0 до 13,0), при этом эффект был более однородным, чем в детской популяции: коэффициент гетерогенности  $\chi^2=7,4$ ;  $p=0,061\dots$ ;  $I^2=59,4\%$  (при 95% ДИ от 0 до 86,5). Таким образом, применение Циклоферона для лечения и профилактики ОРВИ более чем в 5 раз повышает вероятность избежать заболевания либо перенести его в легкой форме [11].

Циклоферон® производится в России в соответствии с европейским стандартом качества лекарственных препаратов (GCP). ■

#### Литература

1. Петрова А.Г. Лечение острых респираторных заболеваний и гриппа. Профилактика возникновения астении в осенне-зимний период // Поликлиника. 2012. № 5-1. С. 58–59.
2. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике: Руководство для врачей. СПб., 2008.
3. Сухинин В.П., Зарубаев В.В., Платонов В.Г. и др. Защитное действие циклоферона при экспериментальной гриппозной инфекции // Вопросы вирусологии. 2000. № 5. С. 26–29.
4. Zarubae V.V, Slita A.V., Krivitskaya V.Z. et al. Direct antiviral effect of cycloferon (10-carboxymethyl-9-acridanone) against adenovirus type 6 in vitro // Antiviral Research. 2003. Vol. 58. P. 131–137.
5. Зарубаев В.В., Сухинин В.П., Слита А.В. и др. Влияние Циклоферона на морфогенез и репродукцию вируса простого герпеса I типа в культуре клеток Vero. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2003. № 4. С.152–156.

6. Харитоновна Л.А., Исрафилова О.Е. Принципы этиотропной и патогенетической терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 5. С. 143–148.
7. Лысенко И.М., Баркун Г.К., Журавлева Л.Н. и др. Синдром «Часто и длительно болеющий ребенок»: реабилитация Циклофероном // Охрана материнства и детства. 2016. № 1 (27). С. 53–57.
8. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. и др. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней // Антибиотики и химиотерапия. 2018. Т. 63. № 3–4. С. 28–36.
9. Петрова А.Г., Москалёва Е.В., Смирнова С.В. и др. Проявления иммунной недостаточности у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией // Антибиотики и химиотерапия. 2011. Т. 56. № 5–6. С. 54–63.
10. Васютенко Е.Б., Петрова А.Г. Меглумина акридоацетат в лечении ротавирусного гастроэнтерита у детей // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76. № 10. С. 16–19.
11. Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазин П.В. и др. Клиническая эффективность иммуномодулятора Циклоферона (таблетки) при вирусных инфекциях органов дыхания: результаты систематического обзора и метаанализа // Терапевтический архив. 2017. № 5. С. 83–87.