

Экспериментальная и клинично-лабораторная оценка эффективности комплексной терапии арбовирусных заболеваний

М. Г. РОМАНЦОВ¹, Х. М. ГАЛИМЗЯНОВ², О. М. ЛОКТЕВА³, А. Л. КОВАЛЕНКО⁴, А. В. СТЕПАНОВ⁵

¹ ГОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург

² ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», Астрахань

³ ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

⁴ ФГБУН Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург

⁵ Филиал Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова — «Научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, Санкт-Петербург

Experimental and Clinicolaboratory Evaluation of Complex Therapy Efficacy in Arboviral Infections

M. G. ROMATSOV, KH. M. GALIMZYANOV, O. M. LOKTEVA, A. L. KOVALENKO, A. V. STEPANOV

I. I. Mechnikov North-Western Medical University, *St. Petersburg*

Astrakhan State Medical Academy, *Astrakhan*

POLYSAN Co, *St. Petersburg*

Institute of Toxicology, *St. Petersburg*

Research Experimental Institute of Military Medicine, *St. Petersburg*

Актуальность поиска лекарственных средств, эффективных при профилактике и лечении опасных инфекционных заболеваний (особенно арбовирусных инфекций), достаточно высока, поскольку отсутствует специфическая терапия. Многолетние исследования индукторов интерферона показали наличие иммуномодулирующего, противовирусного, противовоспалительного эффекта и низкую токсичность этих соединений. В данном исследовании, показано, что степень выраженности протективного эффекта распределяется следующим образом: при венесуэльском энцефаломиелите лошадей (ВЭЛ) — циклоферон > амиксин = ридостин; при лихорадке долины Рифт (ЛДР) — циклоферон > амиксин > ридостин; при оспе хищных (ОХ) — циклоферон > амиксин = ридостин, свидетельствуя о наибольшей эффективности циклоферона при ВЭЛ, ЛДР и ОХ, что позволяет считать его приоритетным в качестве средства профилактики и терапии опасных вирусных инфекций (ОВИ). Рибавирин, в комбинации с раствором циклоферона и циклоферон в таблетированной форме сокращают длительность лихорадки, минимизируют синдром интоксикации, способствуют более раннему разрешению геморрагической сыпи, снижают частоту осложнений, улучшая прогноз заболевания.

Ключевые слова: опасные инфекционные заболевания, лихорадка долины Рифт, лихорадка Денге, индукторы интерферона, химиопрепараты, крымская геморрагическая лихорадка, циклоферон, реамберин.

Search for drugs efficient in prophylaxis and treatment of dangerous infections (especially arboviral ones) is rather actual, since no specific therapy is available. Many-year investigations of interferon inducers showed that they had immunomodulating, antiviral and antiinflammatory effects and were low toxic. The present study demonstrated that the protective effect was the following: Venezuelan equine encephalitis (VEE) — cycloferon > amixin = ridostin, Rift Valley fever (RVF) — cycloferon > amixin > ridostin, predator pox (PP) — cycloferon > amixin = ridostin, that was obvious that cycloferon was the most active agent in the treatment of VEE, RVF and PP, thus making it possible to acknowledge its priority in prophylaxis and therapy of dangerous viral infections (DVI). Ribavirin in combination with cycloferon solution or cycloferon tablets provided shorter periods of the fever, minimized the intoxication syndrome, promoted earlier resolution of hemorrhagic eruption and lowered the frequency of complications, which was in favour of the disease prognosis.

Key words: dangerous infections, Rift Valley fever, dengue fever, interferon inducers, chemopharmaceuticals, Crimean hemorrhagic fever, cycloferon, reamberin.

Введение

Начало XXI века «ознаменовалось» вспышками инфекционных заболеваний. Выявлено около 35 новых и возродившихся старых инфекций,

представляющих угрозу населению мира. Особое значение имеют арбовирусные болезни (АБ) (arthropod borne viruses вирусы), переносимые членистоногими (лихорадка Чикунгунья, жёлтая лихорадка, лихорадка Денге, омская геморрагическая лихорадка, лихорадка долины Рифт, крымская геморрагическая лихорадка) [1—10]. Инфекции вызывают поражение центральной

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова

нервной системы и лихорадочные заболевания, которые необходимо включать в дифференциальную диагностику, поскольку резервуаром для арбовирусов служат птицы, грызуны и комары. Новому подъёму заболеваемости способствуют усиленное размножение комаров в водоёмах, расположенных вблизи жилья, скученность городского населения, авиаперелёты, повышающие риск прибытия лиц в инкубационном периоде арбовирусных инфекций, проявлением которых являются лихорадка, сыпь, полиартрит, гепатит, менингоэнцефалит, геморрагическая лихорадка [11].

Геморрагические лихорадки — полиэтиологичная группа острых вирусных зоонозных инфекций, объединённых по признаку развития геморрагического синдрома на фоне острого лихорадочного состояния и характеризующихся интоксикацией, поражением сосудов с развитием тромбогеморрагического синдрома [12].

Возбудители геморрагических лихорадок — РНК-содержащие вирусы, принадлежащие к четырём семействам, содержащим РНК, покрытые липидсодержащей оболочкой [13]. Большинство РНК-содержащих вирусов кодируют белки сигнальной системы альфа-интерферона, среди них идентифицированы NS-белки (инактивирующие транскрипционный фактор NF- κ B, обрывая процесс инициации транскрипции генов интерферона) лихорадки долины Рифт. Основной мишенью для патогенных вирусов является протеинкиназа (PKR), обеспечивающая контроль внутриклеточных сигналов активации транскрипции генов интерферона, а совместно с NS1 — контроль за развитием противовирусной защиты [14].

Геморрагические лихорадки (лихорадка Денге, крымская геморрагическая лихорадка, жёлтая лихорадка, лихорадка долины Рифт) имеют сходные признаки: длительность инкубационного периода включает от 1 до 3 недель. Лихорадкам присуще острое, внезапное начало с ознобом, гипертермией, слабостью, нарастающей интоксикацией. Температура обычно резко повышается и вскоре снижается по типу кризиса или ускоренного лизиса. В начальный период нередко бывает головная боль, усиливающаяся в разгар болезни на уровне высокой температуры и стихающая по мере её снижения. Из других жалоб начального периода можно отметить общую разбитость, боль в мышцах и животе, потерю аппетита, тошноту и рвоту, сухость во рту, жажду. Жалобы многообразны, динамичны, изменчивы на протяжении не только дня, но и нескольких часов. Они отражают цикличность болезни, закономерную смену отдельных симптомов.

Характерно заметное покраснение лица. Гиперемия распространяется на шею и верхнюю часть туловища. Веки слегка набухают, от этого лицо приобретает некоторую одутловатость. От-

чётливо выражена инъекция сосудов склер. Зев гиперемирован, отмечается энантема мягкого нёба. Положительный симптом шипка, кровоизлияния на местах инъекций говорят о повышенной ломкости сосудов. Одним из типичных проявлений является геморрагический синдром: петехиальная сыпь, носовое, гастродуоденальное и маточное кровотечения.

В процессе развития болезни отчётливо проявляются типичные симптомы и признаки, позволяющие разграничить геморрагические лихорадки по этиологическому признаку. Например, при лихорадке Денге особенно сильно поражаются и крайне болезненны коленные суставы, мышцы и сухожилия нижних конечностей. Вследствие сильного затруднения подвижности изменяется и становится своеобразной походка («походка денди»). Крупные суставы обычно не изменены, мелкие иногда припухают.

Типичны жалобы, связанные с расстройством зрения. Больные жалуются, что у них словно сетка перед глазами, туман, рябит в глазах, предметы сливаются вдаль, что можно объяснить парезом аккомодации. Возникающая вначале лейкопения сменяется лейкоцитозом, повышается СОЭ, возрастает активность аминотрансфераз, повышается уровень остаточного азота в крови.

Широкий спектр возбудителей, вызывающих единый по клинике комплекс симптомов, обусловлен однотипным механизмом его формирования. Из данных морфологического и иммуногистологического изучения вышеуказанных заболеваний известно, что основная патология развертывается в эндотелиальных клетках микроциркуляторной системы, клетках костного мозга и для некоторых инфекций (лихорадка Марбург, Денге) в процесс вовлекаются мононуклеарные фагоциты, как циркулирующие в русле крови, так и тканевые. Это находит отражение в клеточном, белковом и пептидном составе крови и балансе её биологически активных компонентов. Затрагивается деятельность систем комплемента, кининовой, коагуляции и антикоагуляции. Последние регулируют тонус сосудов, их проницаемость, секреторную деятельность эндотелия, реологические свойства крови.

Тактика лечения включает назначение симптоматической терапии, поскольку специфические лекарственные средства отсутствуют. Поэтому сохраняется актуальность проблемы профилактики и лечения острых инфекционных заболеваний (ОИЗ).

Последствия активации системы интерферона включают не только формирование противовирусной защиты неспецифического типа, но и стимуляцию реакций иммунной системы, необходимых для развития гуморального и клеточного иммунного ответа [15].

Определённые успехи в этом направлении могут принести препараты иммуностропного действия [16—20]. Наиболее перспективным и для коррекции иммунных дисфункций являются иммуномодуляторы с первичной интерферониндуцирующей активностью — индукторы эндогенного интерферона (ИИ). ИИ не только оказывают противовирусное действие, но и стимулируют иммунореактивность организма, повышая фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов, а также выработку антител. Среди ИИ нового поколения особого внимания заслуживает препарат циклоферон, характеризующийся полифункциональностью в виде широкого спектра фармакологических эффектов [21, 22].

Циклоферон как индуктор интерферонов. Продукция эндогенного интерферона обусловлена наличием чувствительных клеточных систем, способных синтезировать интерферон в ответ на индуктор. Циклоферон индуцирует ранний интерферон 1-го и 2-го типов, сохраняется в течение суток, пик его продукции приходится на 8 часов от момента введения препарата. Семейство Toll-рецепторов (TLR-рецепторы) широко представлено на дендритных клетках, обеспечивая передачу сигналов в ответ на вирусную и бактериальную инфекцию, активируя транскрипционные факторы, вовлечённые в процесс управления неспецифической защитой организма от инфекционного агента, и развитие специфического иммунитета. TLR-рецепторы адаптированы для распознавания фрагментов РНК и ДНК, низкомолекулярных веществ, индуцирующих продукцию интерферонов. В этом плане наиболее интересен индуктор интерферона 1-го и 2-го типа на основе акридонуксусной кислоты (циклоферон), механизм действия которого может быть связан с использованием TLR-7 и TLR-8 — рецепторов [23].

Циклоферон как регулятор цитокинов. При действии различных вирусных агентов и циклоферона индуцируется целый каскад сигналов, которые задействуют «цитокиновую сеть» организма. Активация Th1, продуцирующих ИФН- γ , ИЛ-2 и ФНО- α , ведёт к развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в противовирусной защите. В активации Th1 цитокинов принимает участие ИФН- γ , синтезируемый в ранней фазе вирусной инфекции, а при действии циклоферона отмечена способность индуцировать не только повышенную экспрессию ИЛ-12, но и переключать Th0 с синтеза Th2-цитокинов на Th1-ответ.

Иммуностропная активность циклоферона. В основе развития иммунного дисбаланса лежат функциональная клеточная блокада (блокада рецепторов и механизмов передачи сигналов), дисбаланс клеточных субпопуляций — хелперов

Th1/Th2, супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, хелперов/эффекторов и другие. В экспериментальных исследованиях циклоферон индуцирует в линии клеток иммунного происхождения синтез мРНК интерферона- γ и ИЛ-2, а также ИЛ-1 и ИЛ-6. При этом циклоферон не индуцирует мРНК цитокинов в линиях клеток неиммунного происхождения, что свидетельствует о высокой тропности циклоферона к клеткам иммунной системы. Введение циклоферона приводит к существенным изменениям в составе субпопуляций лимфоцитов: повышается относительное и абсолютное число исходно сниженных общих Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), иммунорегуляторного индекса и естественных киллеров (CD16+); снижение CD8+ и CD72+-лимфоцитов. Повышается уровень иммуноглобулина А (IgA) при одновременном снижении концентрации иммуноглобулина Е (IgE). Циклоферон увеличивает провоспалительный потенциал нейтрофилов периферической крови, а также функциональную активность фагоцитирующих клеток за счёт генерации активных форм кислорода, обеспечивая бактерицидность клеток.

Циклоферон как стимулятор образования дефект-интерферирующих вирусных частиц (ДИ-частиц). ДИ-частицы препятствуют нормальной репродукции вируса, что ведёт к подавлению его цитотоксического действия; накопление достаточного количества ДИ-частиц в инфицированном организме приводит к самоограничению инфекции, при этом дефектные частицы сохраняют цитокин- и интерферон (ИФН)-индуцирующие свойства, стимулируя неспецифический иммунитет.

Противовирусная активность циклоферона. Циклоферон оказывает непосредственное противовирусное действие, а также опосредованное через ингибирование функций основных ферментов дыхательной цепи митохондрий клетки — убихинонов, или ингибирование связывания АТФ с митохондриальным АДФ/АТФ зависимым транспортным белком путём специфического ковалентного присоединения акридонуксусной кислоты по пептидной связи лизин-цистеин. Циклоферон восстанавливает способность лейкоцитов крови к синтезу интерферона, подавляет проникновение вирусной частицы в клетку путём ингибирования синтеза мРНК и трансляции вирусных белков, а также через блокирование процессов сборки вирусной частицы и её выхода из инфицированной клетки. В результате связывания молекулы интерферона с интерфероновыми рецепторами на поверхности клеток происходит активация генов, локализованных в 21 хромосоме у человека. Этот процесс сопровождается формированием более 20 новых внутриклеточных белков, способствующих возникновению резистентности к вирусам [24].

Низкая токсичность препарата и полифункциональная фармакологическая его активность, позволяют применять препарат в качестве средства профилактики и лечения различных вирусных инфекций.

Цель исследования заключалась в изучении влияния циклоферона при лихорадке долины Рифт (ЛДР) у животных с иммунодефицитом, изучении особенностей клинической картины и лабораторных изменений при крымской геморрагической лихорадке (КГЛ); а также в оценке влияния на клиническое течение заболевания противовирусных препаратов (рибавирина в комбинации с раствором циклоферона), таблетированной формы циклоферона в комплексной терапии больных КГЛ.

Материал и методы

Экспериментальная часть. Исследования выполнены на белых беспородных мышах (1000 мышей массой 16–18 г и 690 мышей массой 10–12 г.) В опыт брали животных, в обязательном порядке выдержавших карантин в течение 1 недели в клинике экспериментальных биологических моделей НИИЦ (МБЗ) ГНИИИВМ МО РФ.

Применительно к каждому возбудителю величину ЛД₅₀ определяли на белых беспородных мышах с расчётом этого критерия по методу Кербера в модификации И. П. Ашмарина и А. А. Воробьева. Вирусы венесуэльского энцефаломиелита лошадей (ВЭЛ) и оспы хищных (ОХ) накапливали путём культивирования на развивающихся куриных эмбрионах. Накопление вируса лихорадки долины Рифт (ЛДР) проводили посредством интрацеребрального заражения мышей-сосунков. Инфекционную активность вирусосодержащих материалов определяли по методу Рида-Менча титрованием на мышах-сосунках или же половозрелых мышах.

Биологическую активность индукторов интерферона (циклоферона, амиксина и ридостина) оценивали *in vivo*, по сопоставлению величин показателей выживаемости животных в опытных и контрольных группах. Защитную эффективность лекарственных средств на экспериментальных моделях ВЭЛ и ЛДР оценивали при подкожном заражении животных, а на модели оспы хищных — при интраназальном введении соответствующего возбудителя.

Наблюдение за животными осуществляли в течение 14–21 суток. Процент выживших животных в опытных и контрольных группах определяли по таблицам В. С. Генеса [25].

Моделирование иммунодефицитного состояния у мышей проведено введением внутрибрюшинно циклофосфамида в дозах 100–200 мг/кг либо за 72–24 часа до, либо в первые трое суток после заражения.

Клиническая часть. В исследование включено 410 больных со среднетяжёлой и тяжёлой формами верифицированной крымской геморрагической лихорадки (КГЛ). Диагноз заболевания подтверждался серологическими исследованиями — обнаружением IgM к вирусу КГЛ (методом ИФА) в диагностических титрах, а также на основании клинической картины, характерных эпидемиологических данных, анализа периферической крови. Больные были рандомизированы в три группы: первую группу ($n=112$) составили больные, получавшие только базисное лечение препаратами патогенетической и симптоматической направленности. Больные второй группы ($n=158$) наряду с базисной терапией получали индуктор синтеза интерферона 1-го и 2-го типа (циклоферон) в таблетках. Третьей группе больных ($n=140$) в качестве этиотропного лечения назначали комбинацию противовирусного препарата рибавирин с раствором циклоферона (НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург).

Оценке подлежали следующие лабораторные тесты:

— степень повышения температуры определяли по шкале (Веселкин П.Н., 1980 г.): субфебрильная (37–38°C), умеренно повышенная (38,1–39°C), высокая (39,1–40°C), чрезмерно высокая (40,1–41°C), гиперпиретическая (выше 41°C);

— физикальное обследование больных проводилось по общепринятой врачебной схеме: при исследовании кожных покровов оценивали наличие первичного аффекта и его локализацию, характер сыпи, её распространённость, локализацию и количество;

— у больных КГЛ осуществлялись стандартные лабораторные исследования.

В комплексное лечение больных КГЛ были включены следующие препараты: противовирусный препарат рибавирин и индуктор синтеза эндогенного интерферона — циклоферон в двух лекарственных формах — раствор для инъекций 125 мг/1 мл и таблетированная форма циклоферона по 150 мг.

Рандомизация больных осуществлялась с применением «метода конвертов».

Циклоферон в таблетках (150 мг) назначался перорально из расчёта 10 мг/кг массы тела, ежедневно (в среднем 4–5 таблеток на приём), курс лечения — 10 дней.

Рибавирин назначался в дозе 1000–1200 мг/сут перорально в два приёма. Курс лечения — до 8 дней. Курсовая доза 19200 мг.

Раствор циклоферона (250 мг/2 мл) вводился по 4,0 мл (500 мг) внутривенно ежедневно. Курс лечения — 10 инъекций (5000 мг).

Препараты назначались на фоне базисной, максимально унифицированной терапии.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили на персональном компьютере, используя набор специальных программ, реализующих традиционные статистические методы.

Результаты и обсуждение

Экспериментальная оценка эффективности индукторов интерферона. Проведена оценка индукторов эндогенного интерферона: циклоферона, амиксина, ридостина при экспериментальных особо опасных вирусных инфекциях (ОВИ): венесуэльском энцефалите (ВЭЛ), лихорадке долины Рифт (ЛДР) и оспе хищных (ОХ) в экспериментах на животных с нормально функционирующей иммунной системой и при иммунодефицитных состояниях.

Для моделирования иммунодефицитного состояния использовали циклофосфамид (ЦФА), который вводили животным внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг либо за 24 ч, либо за 120 ч до заражения.

Число животных в каждой группе составляло 10 особей. Заражающая доза возбудителя в модели экспериментальной инфекции ВЭЛ — 8 ЛД₅₀, при экспериментальной ЛДР — 10 ЛД₅₀, при экспериментальной ОХ — 15 ЛД₅₀.

При экспериментальной инфекции ВЭЛ у животных с нормально функционирующей иммунной системой все препараты обладали определённым защитным действием. При профилактическом применении индукторов интерфероногенеза выживаемость инфицированных мышей на фоне 100% летальности в контроле составляла 30–50%, причём наиболее эффективным оказалось приме-

нение циклоферона. При применении исследуемых препаратов по лечебно-профилактическим схемам выживаемость инфицированных вирусом ВЭЛ животных достигала 50–70% на фоне 100% летальности в контроле.

Не менее эффективным оказалось применение индукторов интерферона у животных инфицированных вирусом ЛДР или вирусом ОХ. Так, в результате профилактического применения циклоферона у животных, инфицированных вирусом ЛДР, достигалось увеличение выживаемости до 80% по сравнению со 100% летальностью в контроле. Однократное введение циклоферона в дозе 150 мг/кг за 4 ч до заражения вирусом ЛДР способствовало повышению выживаемости инфицированных мышей до 80% ($p < 0,05$), а назначение в дозе 150 мг/кг в лечебно-профилактических целях обеспечивало максимально возможную защиту 100% инфицированных животных, что на 50% превышало эффективность амиксина и на 100% — контрольный уровень.

В отношении экспериментальной ОХ применение индукторов интерферона по профилактическим схемам обеспечивало повышение выживаемости инфицированных мышей до 80% (циклоферон), 55% (амиксин) и 50% (ридостин) на фоне 100% летальности в контроле.

На рис. 1 представлены результаты выживаемости мышей при однократном введении циклоферона. Выживаемость животных в экспериментальной группе составила 80% ($p < 0,05$) при 100% гибели в контрольной группе. Не менее эффективным в отношении экспериментальной инфекции ЛДР оказалось применение циклоферона по курсовой схеме. Циклоферон в дозе 150 мг/кг обеспечивал 100% защиту инфицированных животных при 100% гибели в контрольной группе (рис. 2), свидетельствуя о возможности применения циклоферона для терапии ЛДР.

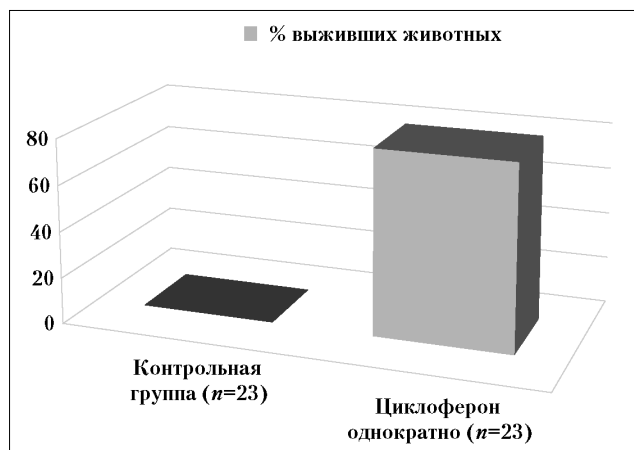


Рис. 1. Защитная эффективность циклоферона при однократном введении до заражения ЛДР.

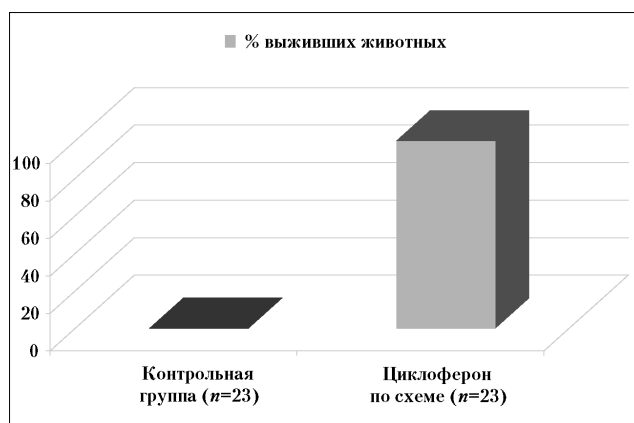


Рис. 2. Защитная эффективность циклоферона при многократном введении в отношении ЛДР.

Для моделирования иммунодефицитного состояния у животных использовали циклофосфамид (ЦФА), подавляющий иммунный ответ при

Таблица 1. Защитная эффективность циклоферона в отношении ЛДР на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, вызванного ЦФА

Препарат	Срок введения препарата относительно заражения, ч	Разовая доза вводимого препарата, мг/кг	Заражающая доза возбудителя, количество ЛД ₅₀	Выживаемость инфицированных животных, %	СГПЖ, сут
ЦФА	за 120 ч до заражения	200	10	0 (0–17)	6,2
ЦФА	за 24 ч до заражения	200	10	0 (0–17)	5,8
ЦФА + циклоферон	за 120 ч до заражения	200	10	50 (27–73)*	28,6
ЦФА + циклоферон	за 4 ч до заражения	150			
ЦФА + циклоферон	за 24 ч до заражения	200	10	30 (12–54)	14,8
ЦФА + циклоферон	за 4 ч до заражения	150			
ЦФА + циклоферон	за 120 ч до заражения	200	10	70 (46–88)*	50,0
ЦФА + циклоферон	за 24 ч до, через 24, 48, 72, 144 ч после заражения	150			
ЦФА + циклоферон	за 24 ч	200	10	50 (27–73)*	22,2
ЦФА + циклоферон	за 24 ч до, через 24, 48, 72, 144 ч после заражения	150			
Контроль вируса	—	—	10	0 (0–17)	6,0

Примечание. * — различия с величинами выживаемости инфицированных животных в контрольной группе достоверны, $p < 0,05$.

введении его до или после антигенной стимуляции, а также одновременно с ней.

Под влиянием ЦФА в организме экспериментальных животных происходит формирование иммунодефицитного состояния. Наиболее отчетливо эти изменения регистрируются при использовании иммуносупрессора в разовой дозе 200 мг/кг, а их длительность составляет 5 суток (120 часов) с момента введения ЦФА.

Циклоферон вводили подкожно в дозе 150 мг/кг однократно за 24 ч до заражения или многократно за 24 ч до и через 24, 48, 72, 144 ч после заражения.

Однократное введение циклоферона мышам, ранее получавшим ЦФА, защищало от гибели 30–50% инфицированных вирусом ЛДР мышей. Многократное применение циклоферона в условиях вторичного иммунодефицита в отношении экспериментальной ЛДР оказалось более эффективным. Выживаемость инфицированных животных в этом случае колебалась в пределах 50–70%, а величина средне групповой продолжительности жизни (СГПЖ) — в пределах 22,2–50 суток (табл. 1).

Таким образом, курсовое введение циклоферона, по сравнению с однократным, обеспечило высокую защиту животных с иммунодефицитом при экспериментальной ЛДР.

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что испытанные индукторы интерферона обладают защитным эффектом в отношении ВЭЛ, ЛДР и ОХ, при этом степень выраженности протективного эффекта распределяется следующим образом: при ВЭЛ — циклоферон > амиксин = ридостин; при ЛДР — циклоферон > амиксин > ридостин; при ОХ — циклоферон > амиксин = ридостин. Проведенный анализ свидетельствует о наибольшей эффективности циклоферона при ВЭЛ, ЛДР и ОХ, что позволяет считать данный препарат в качестве приоритетного средства профилактики и терапии ОВИ. Циклоферон обладает наиболее выраженными, по сравнению с амиксином и ридостином, протективными свойствами при экспериментальных ОВИ — ВЭЛ, ЛДР, ОХ в не зависимости от состояния иммунной системы.

Клинико-лабораторная оценка эффективности комплексного лечения крымской геморрагической лихорадки. Активация природного очага КГЛ в ЮФО России привела к росту заболеваемости. Поэтому изучение клинико-лабораторных проявлений инфекции и совершенствование этиотропной (противовирусной) терапии является весьма актуальным.

Среди наблюдаемых больных КГЛ преобладали мужчины (67,3%), что связано с родом работы больных и более частым пребыванием их на природе (охота, рыбалка). Возраст больных колебался от 17 до 78 лет. Средний возраст больных КГЛ составил $44,5 \pm 1,09$ лет.

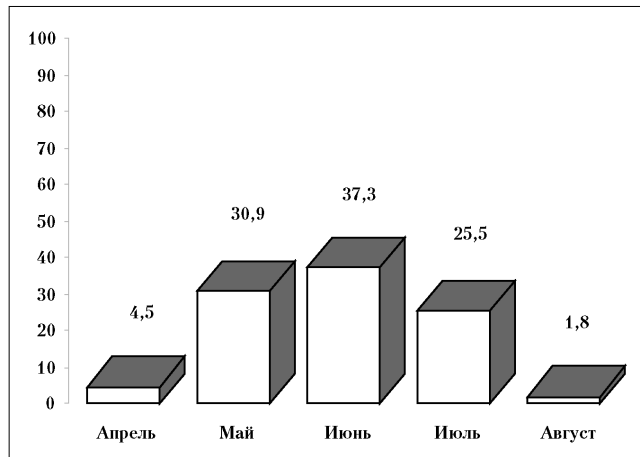


Рис. 3. Сезонное распределение больных КГЛ (в %).

Заболевшие были преимущественно жителями сельской местности (78,3%). Городские жители (22,7%) заражались при выезде на дачные участки и для отдыха на природе. При КГЛ отмечена четко выраженная весенне-летняя сезонность — с апреля по август (рис. 3). Как показано на рис. 3 максимальный подъем заболеваемости КГЛ наблюдался в июне (37,3%). Заболевали лица, имеющие контакт с животными, на которых обитают иксодовые клещи рода *Hyalomma marginatum* во взрослой стадии (имаго). Укусы клещей отмечали 70% больных, контакт с клещами — 20,0%. Укусы клещей чаще наблюдались на нижних конечностях (45,4%), реже на туловище (24,7%) и на верхних конечностях (20,8%).

9,1% больных снимали клещей с головы (ухо, заушная область) и шеи. Более половины больных (58,2%) — работающие. КГЛ заболевали люди различных профессий: зоотехники, ветеринары, чабаны, овощеводы, механизаторы и др. Неработающих было 41,8% больных, из них пенсионеров — 19,1%.

В большинстве случаев больные обращались за медицинской помощью на 3–4-е сутки болезни. В первые 3 дня болезни госпитализировано 47,3% больных, на 4–6-й день — 39,1% больных, на 7–9 день — 12,7% больных и на 10-й день — менее 1% больных (0,9%).

Сопутствующие заболевания выявлены у 41,8% больных. Наиболее часто регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы (17,3%): ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов, симптоматическая гипертония, мерцательная аритмия, гипертоническая болезнь. Хронический бронхит был у 5,5% больных, хронический гепатит токсико-алиментарной этиологии — у 4,3% больных, хронический вирусный гепатит С — в 2% случаев, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — у 1,2%, хронический алкоголизм — в 2,1% случаев. В единичных случаях сопутствующими диагнозами

были сахарный диабет, туберкулёз лёгких, дифиллоботриоз, болезнь Верльгофа, хронический пиелонефрит.

В зависимости от выраженности лихорадки, комплекса симптомов интоксикации, степени поражения различных органов и систем выделены тяжёлая (34,5%) и среднетяжёлая (65,5%) формы болезни. У 6,4% больных с тяжёлой формой КГЛ наступил летальный исход. Средний койко-день у больных КГЛ составил $17,2 \pm 0,38$.

Комплексное лечение 410 больных КГЛ включало этиотропную, патогенетическую терапию. Больные получали лечение с учётом формы тяжести и стадии инфекционного процесса.

В соответствии с задачами исследования была проведена оценка эффективности применения этиотропных препаратов, которые назначались в комплексном лечении, по сравнению с контрольной группой больных, получавших только базисную терапию. Контрольную группу (первая группа) составили 112 больных в возрасте от 18 до 65 лет.

Больные второй группы (158 человек) были в возрасте от 17 до 63 лет. В комплексное лечение больных данной группы был включен отечественный пероральный циклоферон в таблетированной форме, который назначался больным по схеме, представленной в инструкции по медицинскому применению, из расчёта 10 мг/кг массы тела.

Больные третьей группы (140 человек) в возрасте от 25 до 69 лет в качестве этиотропного лечения получали рибавирин в комбинации с раствором циклоферона. Рибавирин назначался в дозе 1000 мг/сут (при весе больного до 75 кг) и 1200 мг/сут (при весе более 75 кг) перорально в два приёма. Курс лечения — до 8 дней. Циклоферон вводился по 4 мл (500 мг) внутривенно один раз в сутки. Курс лечения (5000 мг) — 10 инъекций циклоферона.

Рибавирин + раствор циклоферона, а также таблетки циклоферона назначались в ранние сроки болезни — с 1-го по 5-й день заболевания. Серьёзных побочных реакций при использовании препаратов, требующих их отмены, не было.

Эффективность применения циклоферона в таблетках и рибавирина в комбинации с раствором циклоферона на фоне патогенетической терапии оценивали по продолжительности симптомов интоксикации и геморрагических проявлений, развитию осложнений и срокам пребывания больных в стационаре. Результаты сравнительной оценки эффективности применения циклоферона в таблетках (вторая группа) в сравнении с патогенетическим лечением КГЛ (первая группа) представлены в табл. 2.

У больных, пролеченных таблетированной формой циклоферона, продолжительность лихо-

радки и синдрома интоксикации со дня лечения была достоверно короче ($p < 0,001$ и $p < 0,01$), чем у больных, получавших базисную терапию. У больных II группы основные симптомы интоксикации — слабость, головная боль, миалгии, артралгии, тошнота, рвота, нарушение сна и аппетита были менее продолжительными (на 1,3—2,3 дней), чем у пациентов I группы. У больных II группы по сравнению с I группой быстрее происходило угасание геморрагической сыпи (на 1,88 дня), уменьшение размеров печени (на 1,42 дня) и разрешение ПА (на 1,53 дня).

У больных, леченных таблетками циклоферона, геморрагическая сыпь регистрировалась реже (66,7%), чем у больных I группы (75,0%). Угасание сыпи у этих больных происходило быстрее, чем в I группе ($p < 0,01$). У больных II группы кровотечения развивались реже, но достоверного различия с I группой не было ($p > 0,05$). Во II группе кровоточивость десен была у 44,4% больных, носовые кровотечения — у 33,3% больных, желудочно-кишечные — у 22,2% пациентов. В I группе кровоточивость десен была у 50% пациентов, носовые кровотечения встречались в 40% случаев, а желудочно-кишечные — в 30,0% случаев. Однако продолжительность кровотечений у больных II группы была меньше, чем у больных I группы ($p < 0,05$).

Изменения со стороны крови у больных II и I групп были примерно одинаковы. Так, лейкопения во II группе была в 72,2% случаев (в I группе — 75,0%), тромбоцитопения во II группе регистрировалась в 83,3% случаев (в I группе — 85,0%). Нормализация показателей крови у больных II группы происходила достоверно быстрее ($p < 0,05$), чем у больных I группы. У больных II группы нормализация количества лейкоцитов в периферической крови произошла на 1,8 дня раньше, а количество тромбоцитов — на 2,3 дня раньше, чем у больных I группы.

Тяжёлая форма болезни была у 27,8% больных II и у 35,0% больных I группы. Среднетяжёлая форма наблюдалась у 72,2% больных II группы и у 65,0% больных I группы. У больных, леченных таблетками циклоферона, в 2 раза реже развивались осложнения (22,2%), чем у больных, получавших базисное лечение (45,0%). Летальных исходов у наблюдаемых больных не было.

Средний койко-день у больных II группы был на 2,2 дня короче ($p < 0,05$), чем у больных I группы (соответственно $16,3 \pm 0,65$ и $18,5 \pm 0,72$).

Лечение рибавирином в комбинации с раствором циклоферона проведено 140 больным (III группа). Средний возраст больных $45,8 \pm 2,46$ лет. Лечение назначалось в среднем на $3,6 \pm 0,28$ дня. Эффективность комплексного лечения с использованием рибавирина в комбинации с раствором циклоферона оценивали по продолжительности

Таблица 2. Сравнительные данные продолжительности (в днях) симптомов КГЛ у больных, получавших базисную терапию и циклоферон в таблетках, $M \pm m$

Симптомы	Базисное лечение, I группа ($n=112$), $M \pm m$	Лечение циклофероном в таблетках, II группа ($n=158$), $M \pm m$	Сравнение II к I	
			критерий Стьюдента	p
День от начала лечения	4,12±0,42	3,62±0,26	1,0	>0,05
Продолжительность лихорадки со дня лечения	5,62±0,36	3,53±0,32	4,35	<0,001
Продолжительность интоксикации со дня лечения	8,47±0,48	6,17±0,45	3,48	<0,01
Слабость	8,47±0,48	6,17±0,45	3,48	<0,01
Головная боль	5,28±0,36	3,08±0,27	4,89	<0,001
Миалгии	5,73±0,38	3,63±0,32	4,67	<0,001
Артралгии	5,56±0,37	3,21±0,27	5,11	<0,001
Тошнота	5,24±0,54	3,26±0,38	3,0	<0,01
Рвота	3,67±0,33	2,38±0,34	2,74	<0,02
Снижение аппетита	7,14±0,43	5,12±0,47	3,21	<0,01
Нарушение сна	4,72±0,38	3,16±0,41	2,78	<0,02
Боли в животе	3,43±0,45	2,58±0,31	1,57	>0,05
Гепатомегалия	7,28±0,43	5,86±0,39	2,45	<0,05
Жидкий стул	3,39±0,56	2,44±0,58	1,19	>0,05
I-й день угасания сыпи	6,13±0,37	4,25±0,36	3,62	<0,01
Разрешение ПА	8,67±0,56	7,14±0,45	2,94	<0,01
Боли в поясничной области	4,32±0,45	3,24±0,37	1,86	>0,05
Олигурия	3,33±0,48	2,75±0,73	0,67	>0,05
Кровоточивость десен	5,43±0,41	4,12±0,37	2,38	<0,05
Кровотечения				
носовые	3,42±0,37	2,24±0,32	2,41	<0,05
желудочно-кишечные	5,37±0,48	4,13±0,49	1,8	>0,05
Сроки нормализации количества лейкоцитов	9,15±0,52	7,35±0,42	2,69	<0,02
Сроки нормализации количества тромбоцитов	10,24±0,61	7,94±0,45	3,03	<0,01
Койко-день	18,54±0,72	16,35±0,65	2,26	<0,05

Таблица 3. Продолжительность (в днях) основных симптомов у больных КГЛ, $M \pm m$

Симптомы	Базисное лечение, I группа ($n=112$), $M \pm m$	Лечение Р±ЦФ, III группа ($n=140$), $M \pm m$	Сравнение III к I	
			критерий Стьюдента	p
День от начала лечения	4,12±0,42	3,58±0,28	0,98	>0,05
Продолжительность лихорадки со дня лечения	5,62±0,36	2,12±0,17	8,75	<0,001
Продолжительность интоксикации со дня лечения	8,47±0,48	5,27±0,28	5,71	<0,001
Слабость	8,47±0,48	5,27±0,28	5,71	<0,001
Головная боль	5,28±0,36	2,31±0,17	7,43	<0,001
Миалгии	5,73±0,38	2,78±0,26	4,68	<0,001
Артралгии	5,56±0,37	2,51±0,21	7,09	<0,001
Тошнота	5,24±0,54	3,12±0,38	3,37	<0,01
Рвота	3,67±0,33	1,69±0,21	5,08	<0,001
Снижение аппетита	7,14±0,43	4,28±0,39	4,93	<0,001
Нарушение сна	4,72±0,38	2,43±0,26	4,98	<0,001
Боли в животе	3,43±0,45	2,23±0,27	2,31	<0,05
Гепатомегалия	7,28±0,43	5,42±0,35	3,38	<0,01
Жидкий стул	3,39±0,56	2,25±0,37	1,71	>0,05
I-й день угасания сыпи	6,13±0,37	3,78±0,29	5,0	<0,001
День разрешения ПА	8,67±0,56	6,72±0,45	2,71	<0,02
Боли в поясничной области	4,32±0,45	2,27±0,34	3,66	<0,01
Олигурия	3,18±0,48	2,34±0,32	1,45	>0,05
Кровоточивость десен	5,43±0,52	3,42±0,37	3,14	<0,01
Кровотечения				
носовые	3,12±0,37	2,01±0,32	2,26	<0,05
желудочно-кишечные	5,33±0,65	3,33±0,68	2,2	<0,05
Сроки нормализации количества лейкоцитов	9,15±0,52	6,59±0,35	4,06	<0,001
Сроки нормализации количества тромбоцитов	10,24±0,61	7,13±0,42	4,2	<0,001
Койко-день	18,54±0,72	15,44±0,56	3,41	<0,01

симптомов и наличие статистически достоверного различия по сравнению с контрольной группой больных (I группа), получавших только базисное лечение (табл. 3).

Лечение больных КГЛ рибавирином и раствором циклоферона оказывало положительный эффект на течение болезни (см. табл. 3). У большинства больных после 1—2 дней лечения наступало

критическое снижение температуры. Продолжительность лихорадки на фоне лечения составила $2,12 \pm 0,17$ дня (у больных I группы — $5,62 \pm 0,36$). Лихорадка у больных III группы была на 3,5 дня короче, чем у больных I группы ($p < 0,001$). Продолжительность синдрома интоксикации в III группе также была на 3,2 дня короче, чем в I группе (соответственно $5,27 \pm 0,28$ и $8,47 \pm 0,48$ дня). Симптомы интоксикации — слабость, головная боль, миалгии, артралгии, нарушение сна, аппетита у больных III группы были менее продолжительными, чем у больных I группы ($p < 0,001$). В III группе больных на 2,35 дня раньше исчезала геморрагическая сыпь на коже, на 1,35 дня раньше разрешался ПА, чем у больных I группы ($p < 0,01$). У больных III группы реже развивались геморрагические проявления, чем в I группе. Так, в III группе десневые кровотечения отмечены в $31,8 \pm 10,16\%$, носовые — в $27,3 \pm 9,27\%$, а желудочно-кишечные — в $13,6 \pm 7,48\%$ случаев. У больных I группы кровоточивость десен встречалась в $50,0 \pm 11,47\%$, носовые кровотечения — в $40,0 \pm 11,24\%$, а желудочно-кишечные — в $30,0 \pm 9,72\%$ случаев. Продолжительность геморрагического синдрома у больных III группы была меньше, чем у больных I группы ($p < 0,05$). Длительность десневых кровотечений была на 2,01 дня короче у больных III группы по сравнению с пациентами I группы ($p < 0,01$). У больных, леченных рибавирином и раствором циклоферона, продолжительность носовых и желудочно-кишечных кровотечений была короче ($p < 0,01$ и $p < 0,05$), чем у больных, получавших базисную терапию. Сроки нормализации количества лейкоцитов и тромбоцитов также сокращались у больных III группы (соответственно на 2,56 и 3,11 дня), по сравнению с больными I группы. У больных III группы тяжёлая форма болезни была в $22,7 \pm 9,14\%$ случаев, среднетяжёлая — в $77,3 \pm 9,14\%$ (против $35,0 \pm 10,94\%$ и $65,0 \pm 10,94\%$ у больных I группы). Осложнения у больных III группы наблюдались в 2 раза реже, чем у больных I группы.

Пребывание больных III группы в стационаре было на 3,1 дня короче ($p < 0,01$), чем у больных I группы (средний койко-день соответственно составил $15,44 \pm 0,56$ и $18,54 \pm 0,72$ дня).

Приводим клинический пример лечения больного тяжёлой формой КГЛ рибавирином в комбинации с раствором циклоферона.

Больной К., 45 лет, житель г. Астрахани, поступил в ОИКБ 4.07.03 с диагнозом АРЛ. При поступлении предъявлял жалобы на высокую температуру, выраженную слабость, головную боль, боли в мышцах, суставах, тошноту, рвоту, боли в поясничной области.

Анамнез болезни: заболел остро 2.07.03. Температура тела с ознобом повысилась до 39°C , а к вечеру до 40°C . Больного беспокоили артралгии, миалгии, боли в поясничной области и в животе, общая слабость. На следующий день

температура тела оставалась высокой — $39,6^\circ\text{C}$, появились тошнота, многократная рвота, исчез аппетит. На 3-й день болезни отмечалось носовое кровотечение. На 3-й день болезни госпитализирован.

Эпидемиологический анамнез: работает сварщиком по вахтовому методу на газоперерабатывающем комплексе в Красноярском районе Астраханской области. За 1 день до болезни снял 2 клещей с уха и стопы.

Объективно: состояние больного тяжёлое. Температура тела $39,8^\circ\text{C}$. На коже туловища и конечностей необильная эритематозно-папулёзная сыпь красного цвета. На нижних конечностях и в подмышечных впадинах небольшое количество петехий синюшного цвета. На правой ушной раковине имеется ПА диаметром 9 мм, округлой формы с красным венчиком, в центре коричневая корочка диаметром 5 мм. Периферические лимфоузлы не увеличены. Выраженный конъюнктивит и склерит. Имеются кровоподтёки различных размеров на ягодицах, в локтевых ямках. Тоны сердца глухие, тахикардия. Пульс 118 в минуту слабого наполнения. Артериальное давление 80/50 мм рт.ст. Язык сухой, обложен желтоватым налётом. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Пальпируется нижний край печени на 3,0—4,0 см ниже реберной дуги. Селезёнка не увеличена. Симптом Пастернацкого положительный. Олигурия. Моча насыщенная. В сознании. Больной вялый, адинамичный. Менингеальных симптомов нет.

Клинический диагноз: крымская геморрагическая лихорадка с геморрагическим синдромом, тяжёлая форма.

Осложнение: инфекционно-токсический шок II степени.

Лабораторные данные (3-й день болезни). Анализ крови: Эр. — $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb — 142 г/л; лейкоциты — $3,4 \times 10^9/\text{л}$, п. — 12%, с. — 73%, лимфоциты — 13%, моноциты — 2%; СОЭ — 10 мм/час; тромбоциты — $115,8 \times 10^9/\text{л}$ (300/00). В последующие дни количество тромбоцитов снизилось до $48,7 \times 10^9/\text{л}$ (140/00). Определена агрегационная функция тромбоцитов на 5-й день болезни: отмечается значительное снижение степени агрегации, скорости агрегации и времени её максимального достижения. Определяется уменьшение размеров агрегатов и увеличение времени их формирования.

В крови больного (на 7-й день болезни) обнаружены IgM к вирусу КГЛ методом ИФА — титр антител 1:1600.

Проводимая терапия. Противовирусная терапия назначена на 3-й день болезни: рибавирин 1200 мг/сут (5 дней), циклоферон по 4,0 мл внутривенно (10 дней). Дезинтоксикационная и противошоковая терапия (реамберин 1,5% раствор, глюкоза, полиионные растворы, СЗП, преднизолон), гемостатические препараты, сердечно-сосудистые средства.

В результате интенсивной терапии состояние больного стабилизировалось: тахикардия сменилась брадикардией (число сердечных сокращений 55—62 в минуту). Артериальное давление нормализовалось на 2-е сутки лечения. Температура тела снизилась на 2-й день лечения, продолжительность интоксикации составила 5 дней. Несмотря на наличие тромбоцитопении и тромбоцитопатии полостных кровотечений не было. Геморрагическая сыпь исчезла на 3-и сутки лечения. Количество тромбоцитов нормализовалось на 7-й день болезни. Выписан в удовлетворительном состоянии на 18-й день болезни.

Приводим клинический случай лихорадки Денге (Лаос, июнь 2009 г.).

Среди больных, поступивших в госпиталь летом 2009 года, более чем в 10% случаев регистрировалась лихорадка Денге. Так как этиотропной терапии при этом заболевании не существует, большинству пациентов рекомендовалось в качестве дезинтоксикационной терапии введение реамберина (1,5% раствор для инфузий). Препарат вводился внутривенно капельно из расчёта 10 мл/кг массы в течение 5-7 дней в зависимости от выраженности степеней интоксикации. Самая тяжёлая форма лихорадки Денге — геморрагическая. За время

работы в госпитале был 1 случай, у больной Б., 11 лет. Ребёнок поступил 9.05.09 в 23.30, на 4-й день болезни, с жалобами на лихорадку выше 39°C в течение 4 дней, головные боли, боли в мышцах, однократную рвоту, боли в животе. При осмотре в приёмном покое вялая, выражена интоксикация, выявлена петехиальная сыпь на руках и ногах, экхимозы в местах инъекций, положительный симптом жгута. Из лабораторных данных — гематокрит 45%, лейкоциты $5,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $19,8 \times 10^9/\text{л}$. Поставлен диагноз: лихорадка Денге, геморрагическая форма, I стадия.

Была начата инфузионная терапия плазмаглюкином, однако к 6.00 10.05 состояние девочки стало ухудшаться. Появилось беспокойство, затруднение дыхания, отмечался акроцианоз и похолодание конечностей. АД — 70/60 мм рт. ст., ЧСС — 120 уд. в 1 мин., Т — 36,5°C, ЧДД — 36 в 1 мин. Пациентка переведена в отделение реанимации в состоянии шока I степени, в терапию добавлен раствор Рингера и гемотрансфузия 200 мл. После терапии гематокрит 45%, уровень тромбоцитов $62 \times 10^9/\text{л}$, Т — 37,5°C, ЧСС — 104 уд. в 1 мин, АД — 120/80 мм рт. ст.

В 21.00 состояние ребёнка оставалось тяжёлым. Сохранялись геморрагическая сыпь, экхимозы в местах инъекций, акроцианоз, затруднение дыхания, беспокойство, боли в животе. Появилась иктеричность кожи, склер, асцит. В лёгких — перкуторно укорочение справа. Мочи мало, темного цвета.

При осмотре 11.05 в 14.00 состояние ребёнка тяжёлое, но стабильное. Сонливая, вялая. Жалобы на боли в животе. Кожа, склеры иктеричные. Менингеальные симптомы отрицательные. По катетеру отходит темная моча, за ночь 200 мл. Сохраняется петехиальная сыпь на руках, животе, экхимозы в местах инъекций, свежих элементов не видно. ЧДД — 28 в 1 мин., в лёгких дыхание жёсткое, хрипов нет. ЧСС — 115 уд. в мин, тоны сердца приглушены, ритмичные. Язык обложен белым налетом. Асцит. Живот доступен глубокой пальпации, болезненный в эпигастрии и правом подреберье. Печень до 3 см ниже реберной дуги, средней плотности. Селезёнка не увеличена. Общий билирубин — 3,0 мг/дл, АЛТ — 1262 Ед/л, АСТ — 323 Ед/л, щелочная фосфатаза — 304 Ед/л, гематокрит — 58%, тромбоциты — $114 \times 10^9/\text{л}$. Начата инфузионная терапия 1,5% раствором реамберина из расчёта 10 мл/кг массы тела.

12.05. Состояние девочки по заболеванию тяжёлое, однако самочувствие гораздо лучше. Появился аппетит, хорошо пьёт. Дыхание не затруднено, ЧДД — 22 в 1 мин. Кожа, склеры иктеричные, но светлее. В лёгких без притупления. Живот мягкий, асцит минимальный. Печень до 2 см. ниже реберной дуги, чувствительная. Моча более светлая, диурез адекватный. Продолжена терапия реамберинем и начато внутримышечное введение раствора циклоферона 12,5% по 2 мл (250 мг), ежедневно в течение в 7 дней.

14.05. Состояние ребёнка удовлетворительное. Активная. С аппетитом ест, пьёт. Жалоб не предъявляет. Кожа чистая, краевая иктеричность склер. ЧДД — 22 в мин., дыхание не затруднено, перкуторно без притупления. Тоны сердца ясные,

ритмичные, ЧСС — 88 уд. в 1 мин. Асцита нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень до 1,5 см ниже реберной дуги, средней плотности. Катетер удален, девочка мочится самостоятельно. Моча светлая, с утра насыщенная. Рекомендовано закончить введение реамберина. Циклоферон продолжать по схеме.

18.05. Ребёнок выписан домой в удовлетворительном состоянии.

28.05. Амбулаторно на приёме. Жалоб нет. Кожа, склеры чистые, светлые. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. АЛТ — 25 Ед/л, АСТ — 34 Ед/л.

Таким образом, изученные индукторы интерферона обладают защитным эффектом в отношении ВЭЛ, ЛДР и ОХ. Степень выраженности протективного эффекта распределяется следующим образом: при ВЭЛ — циклоферон > амиксин = ридостин; при ЛДР — циклоферон > амиксин > ридостин; при ОХ — циклоферон > амиксин = ридостин, свидетельствуя о наибольшей эффективности циклоферона при ВЭЛ, ЛДР и ОХ, что позволяет считать данный препарат в качестве приоритетного средства профилактики и терапии ОВИ. Циклоферон обладает наиболее выраженными, по сравнению с амиксином и ридостином, протективными свойствами при экспериментальных ОВИ — ВЭЛ, ЛДР и ОХ вне зависимости от состояния иммунной системы.

При своевременном (раннее применение в первые 1—4 дня заболевания) назначении комплексной терапии с включением этиотропных (противовирусных) препаратов (циклоферон, рибавирин) отмечается уменьшение до 34,5% случаев тяжёлых форм болезни, снижение до 67,2% проявлений геморрагического синдрома, включая и минимизацию до 44,5% полостных кровотечений.

Рибавирин в комбинации с раствором циклоферона, циклоферон в таблетированной форме сокращают длительность лихорадки (на 2,1—3,5 дня), синдром интоксикации (на 2,3—3,2 дня), способствуют более раннему разрешению геморрагической сыпи (на 1,9—2,4 дня), уменьшая частоту и продолжительность геморрагического синдрома, частоту осложнений, сокращая сроки пребывания больных в стационаре (на 2,2—3,1 дня) и улучшая прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heegaard E. D. Biological weapons and biological defence in Denmark. Ugeskr. Laeger 2005; 36: 3381—3384.
2. Спирин А. С. Современные биотехнологии: наука и жизнь. Человечество 1998; 5: 5—11.
3. Cuneo K. Crisis Res J 2005; 3: 50—52.
4. Ron L. D. Emerg Infect Dis 2002; 2: 18—24.
5. Sheppard B., Rubin G. J., Wardman J. K., Wessely S. Terrorism and dispelling the myth of a panic prone public. J Public Health Polic 2006; 3: 219—245.
6. Vakonyi T., Hubálek Z., Rudolf I., Nowotny N. Novel flavivirus or new lineage of West Nile virus, central Europe. Emerg Infect Dis 2005; 11: 2: 225—231.
7. Онищенко Г. Г. Вестн рос акад наук 2003; 3: 194—204.
8. Львов Д. К., Клименко С. М., Гайдамович С. Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: 1989.
9. Сомов Г. П., Беседнова Н. Н. Геморрагические лихорадки. Л.: 1981; 200.
10. Жданов В. М. Эволюция вирусов. М.: 1990; 376.
11. Артсб Х., Форд-Джоунс Л. Арбовирусные инфекции. Инфекционные болезни у детей. М.: 2006; 464—472.
12. Инфекционные болезни: национальное руководство /Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. М.: 2009; 832.
13. Хан А. Геморрагические лихорадки / Инфекционные болезни у детей. М.: 2006; 514—524.
14. Еришов Ф. И., Киселев О. И. Молекулярные основы действия интерферона на клетки / Интерфероны и их индукторы. М.: 2005; 64—69.
15. Еришов Ф. И., Киселев О. И. Ключевая роль неструктурного белка NS1 вирусов в подавлении индукции генов интерферона 1-го типа / Интерфероны и их индукторы. М.: 2005; 70—78.

16. *Козлов В. А.* Бюлл. СО РАМН 1998; 2: 16—19, 152, 156—157.
17. *Rouse B. T., Horohov D. W.* Immunosuppression in viral infections. *Rev Infect Dis* 1986; 6: 850—874.
18. *Kawai T., Akira S.* *J Biochem* 2007; 141: 137—145.
19. *Kirsch M.I., Hulseweh B., Nacke C. et al.* Development of human antibody fragments using antibody phage display for the detection and diagnosis of Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV). *BMC Biotechnol* 2008; 8: 66—72.
20. *Tao P., Luo M., Pan R. et al.* Enhanced protective immunity against H5N1 influenza virus challenge by vaccination with DNA expressing a chimeric hemagglutinin in combination with an MHC class I-restricted epitope of nucleoprotein in mice. *Antiviral Res* 2009; 81: 3: 253—260.
21. *Романцов М. Г.* Интерфероногены: перспективы клинического применения. — СПб.: 1998.
22. *Ершов Ф. И., Чижов Н. П.* Химиопрепараты против наиболее распространённых вирусных инфекций. *Materia Medica* 1996; 2: 15—27.
23. *Kaisho H.* *Nat Immunol* 2002; 3: 196—200.
24. *Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л.* Противовирусные и иммуотропные препараты. СПб.: 2008; 44—57.
25. *Генес В. С.* Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. М.: 1967; 208.