

Мониторирование побочных реакций и оценка эффективности препарата циклоферон у часто и длительно болеющих детей

С. А. ЛЯЛИКОВ¹, М. Г. РОМАНЦОВ², П. Г. БЕДИН³, С. Ю. ЕРМАК³

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

³ УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница», Гродно, Республика Беларусь

Monitoring of Side Effects and Estimation of Cycloferon Efficacy in Treatment of Children with Frequent and Prolonged Diseases

S. A. LYALIKOV, M. G. ROMANTSOV, P. G. BEDIN, S. YU. ERMAK

Grodno State Medical University, Belarus Republic, Grodno

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

Grodno Regional Children's Clinical Hospital, Belarus Republic, Grodno

Под наблюдением находилось 250 человек, в том числе 100 часто и длительно болеющих детей (ЧДБ) в возрасте от 4 до 7 лет, 76 — в возрасте 7—18 лет и 74 человека — в возрасте от 22 до 57 лет, получавших циклоферон двумя курсами с 2-недельным перерывом по схеме, рекомендованной инструкцией по медицинскому применению препарата. У детей, получавших препарат, определена микрофлора поверхности миндалин и её чувствительность к антибиотикам. Циклоферон снижал титр *Staphylococcus aureus*, повышал его чувствительность к бензилпенициллину, оксациллину, рифампицину, эритромицину, уменьшая разнообразие непатогенной микрофлоры зева. Приём циклоферона в 94,8% случаев не сопровождался появлением каких-либо нежелательных (патологических) реакций. В 4,4% случаев у детей дошкольного возраста выявлены нежелательные реакции транзиторного характера, не требующие отмены препарата. Непредвиденные реакции зарегистрированы у 0,8% детей, потребовавшие отмены препарата. Циклоферон (двумя курсами с 2-недельным перерывом между курсами, по схеме, указанной в инструкции по медицинскому применению препарата) для профилактики ОРЗ в эпидемически неблагоприятный период показан детям из группы ЧДБ, а также рекомендуется в комплексной терапии инфекционных заболеваний носоглотки в качестве средства, повышающего эффективность антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: часто и длительно болеющие дети, циклоферон, антибиотики, нежелательные реакции, ОРЗ, утрата трудоспособности по уходу за ребенком.

Two hundred fifty patients, including 100 children with frequent and prolonged diseases at the age of 4 to 7 years, 76 children at the age of 7 to 18 years and 74 subjects at the age of 22 to 57 years were observed. The patients were treated with cycloferon in two courses with a 2-week interval according to the standard scheme. The tonsil surface microflora and its susceptibility to antibiotics were determined. Cycloferon lowered the *Staphylococcus aureus* titre and increased the culture susceptibility to benzylpenicillin, oxacillin, rifampicin, and erythromycin, reducing the variety of the fauces nonpathogenic microflora. The use of cycloferon induced no adverse (pathologic) reactions in 94.8% of the cases. In 4.4% of the children under school age the adverse reactions were transitory and did not require discontinuation of the drug use. Unforeseen reactions were recorded in 0.8% of the children and the use of the drug in them was discontinued. The use of cycloferon in two courses with a 2-week interval according to the standard scheme is recommended for prophylaxis of acute respiratory diseases in the group of children with frequent and prolonged diseases during epidemiologically unfavourable periods and for complex therapy of rhinopharynx infections as an agent increasing efficacy of other antibacterials.

Key words: children with frequent and prolonged diseases, antibiotics, adverse reactions, cycloferon, acute respiratory diseases.

Введение

Проблема частых респираторных заболеваний является актуальной в педиатрии [1, 2]. К часто болеющим детям (ЧБД) относят детей, страдающих острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) более чем 6 раз в год, в группу ЧБД входят на том или ином возрастном этапе от 15 до 65% детской популяции [3, 4].

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 230009 Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80. Гродненский ГМУ

Частые ОРЗ у детей обусловлены анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания, незрелостью иммунной системы в сочетании с низкой продукцией иммуноглобулинов и γ -интерферона на фоне повышенной активности клеточного иммунного ответа, что свидетельствует о неполноценности адаптивного звена, делая детей дошкольного возраста особенно уязвимыми для респираторных инфекций [5, 6].

Вирусы являются этиологическими агентами более чем в 80% случаев ОРЗ. После перенесён-

ного эпизода ОРЗ дисбиотические изменения микрофлоры зева сохраняются до 1,5 месяцев. Гибель резидентной микрофлоры приводит к заселению биотопа условно-патогенными микроорганизмами; 35% детей, относящихся к группе ЧБД, имеют хроническую ЛОР патологию, а в 30% случаев ЧБД являются носителями β -гемолитического стрептококка группы А и не менее 50% детей являются носителями золотистого стафилококка [7–10].

В экспериментальных исследованиях [11] продемонстрировано, что введение циклоферона сокращало сроки персистенции золотистого стафилококка и количество персистирующих бактерий, способствуя нормализации показателей иммунного статуса и повышению выживаемости при стафилококковой инфекции. Иммуномодулирующий эффект циклоферона обеспечивает переключение иммунного ответа с гуморального на клеточный тип (Th2/Th1) [5, 12]. Поэтому стимуляция продукции интерферона интерферонагенами смешанного типа, к которым относится циклоферон, целесообразна при ОРЗ любой этиологии [6, 13, 14].

Респираторные вирусные инфекции нарушают созревание иммунной системы, способствуя формированию хронической патологии бронхо-лёгочной системы, ЛОР органов, развитию аллергических заболеваний. Экономические затраты ввиду массовости и частоты ОРЗ весьма существенны. Проведение сезонной вакцинации против вируса гриппа, гемофильной и пневмококковой инфекции уменьшает количество осложнений, тяжесть течения и длительность лихорадочного периода. Доказана экономическая эффективность применения вакцин. Вакцинация проводится лишь от перечисленных инфекций, не захватывая других частых возбудителей ОРЗ, поэтому целесообразно использовать дополнительные неспецифические средства, защищающие организм от ОРВИ и/или минимизирующие эффект вторжения вирусов [6, 14–16].

Целью работы явилось проведение мониторинга нежелательных реакций на индуктор интерферона смешанного типа — циклоферон, а также оценка эффективности его применения у часто и длительно болеющих детей (ЧДБ). Задачи исследования включали изучение частоты и характера нежелательных побочных реакций (НПР) на циклоферон с оценкой эффективности циклоферона у детей из группы ЧДБ и разработка рекомендаций по его применению.

Материал и методы

Для изучения частоты и характера НПР на циклоферон под наблюдением находилось 250 человек (176 лиц в возрасте от 4 до 18 лет и 74 — свыше 18 лет).

Первая группа включала 100 детей (47 девочек и 53 мальчика) в возрасте от 4 до 7 лет, медиана (Me) — 5,1 лет, нижняя

квартиль (Q25) — 4,5 года, верхняя квартиль (Q75) — 5,8 лет, посещающих специализированные детские сады для ЧБД.

Вторая группа состояла из 76 детей (36 девочек и 40 мальчиков) в возрасте от 7 до 18 лет, Me — 12,9 лет, Q25 — 10,0 лет, Q75 — 15,3 года.

Третью группу составили 74 человека (14 мужского и 60 — женского пола) в возрасте от 22 до 57 лет, Me — 39,5 лет, Q25 — 34,0 года, Q75 — 46,0 лет.

Критерии, по которым проводился отбор детей для оценки эффективности циклоферона: наличие в анамнезе 6 и более эпизодов острых инфекционных заболеваний, перенесённых в течение предшествующих 12 месяцев. Критерием оценки терапевтической эффективности препарата явились динамика сроков временной нетрудоспособности по уходу за больным ребёнком, при использовании циклоферона, характеристика микрофлоры, выделяемой из зева у детей до и после приёма препарата.

Представители 3 наблюдаемых групп принимали циклоферон двумя курсами в дозе, указанной в инструкции по медицинскому применению препарата с 2-недельным перерывом между курсами. Действующим веществом препарата циклоферон является меглюмина акридонатацетат, низкомолекулярный индуктор интерферона с противовирусным, иммуностимулирующим и противовоспалительным действием [12].

Сроки приёма циклоферона совпали с периодом, в котором регистрируется наиболее высокая заболеваемость острыми респираторными инфекциями.

Клинический осмотр включал сбор жалоб, анамнеза жизни, измерение массы и длины тела, оценку физического развития, состояния кожного покрова и видимых слизистых, результаты физикальных методов обследования в динамике наблюдения.

Выкопировка информации из амбулаторной карты (форма №112-у) и истории развития ребенка о причинах, количестве и продолжительности случаев временной утраты трудоспособности по уходу за больным ребёнком в наблюдаемых группах проводилась в течение 3 месяцев от начала приёма препарата.

Клинический анализ крови выполняли общепринятыми в лабораторной практике методами до начала приёма препарата циклоферон и через 2 недели после окончания приёма.

Посев микрофлоры с поверхности миндалин выполняли до начала приёма препарата циклоферон и через 2 недели после окончания приёма. Материал — слизь с поверхности миндалин брали стерильными ватными тампонами натошак и помещали в универсальную транспортную среду Стюарта. В течение 2 часов полученный материал доставлялся в лабораторию. Для идентификации микрофлоры и определения её чувствительности к антибактериальным препаратам была использована автоматизированная система VITEC фирмы BioMerieux (Франция).

Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica for Windows, версия 6.0. При сравнении двух независимых групп изучаемой переменной использовали тест Манна-Уитни (U), в случае зависимости групп — тест Вилкоксона (Z). При сравнении долей (процентов) использовался метод Фишера (Fisher Exact Test). Нулевая гипотеза об отсутствии различий между переменными отвергалась на уровне значимости $\alpha=0,05$ ($p<0,05$) для каждого из использованных тестов. Для представления результатов статистической обработки использовали величины медианы (Me), верхней (Q75) и нижней квартилей (Q25) в формате (Q25-Q75).

Результаты и обсуждение

При анализе эффективности циклоферона у ЧДБ детей установлено, что число случаев заболеваний за 3 месяца (на фоне приёма препарата и в течение одного месяца после его окончания) суще-

Таблица 1. Длительность периода утраты трудоспособности по уходу за больным ребенком (сумма дней нетрудоспособности за три месяца на 1 болевшего ребенка) в зависимости от возраста

Возраст	Группа 2			Группа 1			p
	Q25	Median	Q75	Q25	Median	Q75	
<5 лет	7,00	10,00	13,00	6,00	7,50	10,00	0,05
≥5 лет	4,00	9,00	11,00	6,00	8,00	12,00	—

Примечание. Количество детей в возрасте <5 лет в основной группе — 51, в группе сравнения — 123, в возрасте ≥5 лет в основной группе — 49, в группе сравнения — 112. В этой и последующих таблицах «—» — отсутствие достоверности.

Таблица 2. Динамика показателей клинического анализа крови у детей <5 лет, принимавших циклоферон

Показатели	До лечения			После лечения			p
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,82	4,00	4,20	4,10	4,30	4,50	0,001
Hb, г/л	119,00	123,00	128,00	120,00	124,00	129,00	—
HCT	0,34	0,36	0,38	0,35	0,37	0,38	—
MCV, фл	77,80	79,55	82,20	78,20	80,20	83,60	0,01
MCH, пг	26,50	27,20	27,90	26,40	27,30	28,10	0,06
MCHC, г/100 мл	33,00	34,20	35,00	32,70	33,40	34,40	0,02
RDW, %	12,50	12,90	13,00	12,30	12,70	12,90	—
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	255,00	300,50	349,00	234,00	251,00	276,00	0,03
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,23	7,40	9,27	6,30	7,00	8,22	—
Эозинофилы, %	2,00	2,50	5,00	2,00	2,00	4,00	—
Базофилы, %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	—
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,00	3,50	5,00	3,00	4,00	5,00	—
Сегментоядерные нейтрофилы, %	33,00	40,50	48,00	35,00	42,00	52,00	—
Лимфоциты, %	40,00	47,50	54,00	35,00	47,00	53,00	—
Моноциты, %	4,00	5,50	8,00	4,00	5,00	6,00	0,04
СОЭ, мм/час	4,00	5,00	9,00	4,00	6,00	9,00	—

Примечание. Здесь и в табл. 3: HCT — (hematocrit) — гематокрит; MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW — «ширина распределения эритроцитов» (показатель гетерогенности эритроцитов).

ственно не различается с заболеваемостью за этот же срок в наблюдаемых группах. Ни разу не болели 44,68% детей из 2-й и 46,0% из 1-й группы ($p>0,05$).

Длительность периода утраты трудоспособности по уходу за больным ребенком в основной группе составила 8,0 (5,0—11,0) дней, что несколько ниже, чем в группе сравнения — 9,0 (7,0—13,0) дней ($p=0,07$) (табл. 1), при этом младшие дети, получавшие циклоферон, пропустили по болезни достоверно меньше дней.

У детей в возрасте <5 лет (табл. 2) показатели клинического анализа крови находились в пределах доверительных границ нормальных возрастных значений. При приеме циклоферона наблюдалась тенденция снижения количества тромбоцитов и моноцитов за счёт вирус-индуцированного воздействия, связанного с иммунным ответом, провоцируемым вирусной инфекцией. У детей в возрасте 5 и более лет (табл. 3) после курса циклоферона, как и у младших детей, в крови наблюдались однонаправленные изменения показателей, не выходявшие за пределы доверительных интервалов нормы, выявлен перераспределительный умеренный гранулоцитоз (снижение количе-

ства эозинофилов и повышение палочкоядерных нейтрофилов) (см. табл. 3) [17].

Микрофлора миндалин до приёма циклоферона была определена у 68 детей 1-й группы. В мазках из зева у обследованных выделены 26 представителей различных семейств, родов и видов микроорганизмов (табл. 4). Наиболее частой находкой был золотистый стафилококк (*S.aureus*), он обнаруживался практически у половины обследованных в титре 5 (4—6). У 44 детей (64,71%) была идентифицирована 1 культура, у 14 (20,58%) — 2, у 9 (13,24%) — 3, у 1 (1,47%) — 4 культуры бактерий.

Выделенные микроорганизмы распространены повсеместно, часто входят в состав нормальной микрофлоры человека, колонизируют носовые ходы, желудочно-кишечный тракт, их выделяют у 15—30% здоровых лиц, включая и детей, даже раннего возраста.

При повторном обследовании спектр микроорганизмов значительно сузился. В мазках с поверхности миндалин у детей были обнаружены 16 представителей различных семейств, родов и видов микроорганизмов (табл. 5). Золотистый ста-

Таблица 3. Динамика показателей клинического анализа крови у детей в возрасте ≥ 5 лет, принимавших циклоферон

Показатели	До лечения			После лечения			p
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,13	4,22	4,40	4,35	4,50	4,80	0,003
Hb, г/л	125,00	130,50	138,00	120,00	125,00	132,00	—
HCT	0,37	0,39	0,41	0,35	0,37	0,38	0,08
MCV, фл	79,30	82,00	83,60	78,70	80,65	82,30	—
MCH, пг	26,90	27,50	28,10	26,60	27,35	28,00	—
MCHC, г/100 мл	33,00	33,70	34,20	33,30	33,85	34,50	—
RDW, %	12,50	13,10	13,30	12,80	13,00	13,40	—
Тромбоциты $\times 10^9/л$	232,00	285,00	317,00	232,00	274,50	323,00	0,01
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,08	7,09	8,70	5,70	7,15	8,00	—
Эозинофилы, %	2,00	3,00	5,00	1,00	2,00	3,00	0,02
Базофилы, %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	—
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,00	3,00	4,00	4,00	4,50	6,00	0,03
Сегментоядерные нейтрофилы, %	34,00	40,50	45,00	36,00	42,00	49,00	—
Лимфоциты, %	40,00	45,50	54,00	38,00	44,50	50,00	—
Моноциты, %	5,00	6,00	8,00	5,00	5,00	7,00	—
СОЭ, мм/час	5,00	7,00	10,00	4,00	6,00	9,50	—

Таблица 4. Микрофлора, выделенная при первом обследовании с поверхности миндалин у детей 1-й группы

№	Микроорганизмы	Количество культур	Количество носителей, %
1.	<i>Aerococcus viridans</i>	1	1,47
2.	<i>Candida famata</i>	3	4,41
3.	<i>Demacoccus nishinomiyaensis</i>	1	1,47
4.	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	4	5,88
5.	<i>Fackmalia hominis</i>	1	1,47
6.	<i>Granulicatella adiacens</i>	3	4,41
7.	<i>Granulicatella elegans</i>	1	1,47
8.	<i>Kocuria kristinae</i>	1	1,47
9.	<i>Kocuria rosea</i>	4	5,88
10.	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	1	1,47
11.	<i>Leuconostoc mesenteroides cremoris</i>	3	4,41
12.	<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	1,47
13.	<i>Staphylococcus aureus</i>	33	48,53
14.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1,47
15.	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1,47
16.	<i>Staphylococcus hominis</i>	7	10,29
17.	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	3	4,41
18.	<i>Staphylococcus vitulinus</i>	1	1,47
19.	<i>Serratia marcescens</i>	1	1,47
20.	<i>Sphingomonas thalpoophilum</i>	1	1,47
21.	<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	2	2,94
22.	<i>Streptococcus oralis</i>	10	14,71
23.	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	2	2,94
24.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11	16,18
25.	<i>Streptococcus salivarius</i>	2	2,94
26.	<i>Streptococcus spp.</i>	4	5,88

филококк выявлялся практически у половины обследованных, но в более низком титре 4 (3–5) по сравнению с исходным, $p=0,04$ (рис. 1).

У 11 детей (25,58%) рост бактерий отсутствовал или титр их был ниже диагностически значимого. У 24 детей (55,81%) была идентифицирована 1 культура, у 6 (13,96%) — 2, у 2 (13,96%) — 3 культуры бактерий.

При анализе чувствительности к антибиотикам золотистого стафилококка, высеянного с поверхности миндалин ЧДБ детей, при повторном исследовании установлено уменьшение доли ме-

тициллинорезистентных *S.aureus* (MRSA) в 1,9 раза, оксациллино- (в 3,4 раза), рифампицино- (в 4 раза), эритромицино- (в 1,2 раза), тетрациклинорезистентных штаммов (в 6 раз) при снижении в 1,3 раза штаммов устойчивых к бензилпенициллину, по сравнению с исходными показателями (табл. 6).

Первые описания MRSA относятся к 1961 году, через 2 года после внедрения метициллина в клиническую практику. Резистентность определяется комплексом факторов. Механизм действия бета-лактамовых антибиотиков заключается

Таблица 5. Микрофлора, выделенная с поверхности миндалин у детей 1-й группы при повторном обследовании

№	Микроорганизмы	Количество культур	Количество носителей, %
	Нет роста	11	25,58
1.	<i>Acinetobacter ursingii</i>	1	2,32
2.	<i>Candida</i> sp.	3	6,98
3.	<i>Escherichia coli</i>	1	2,32
4.	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	4,65
5.	<i>Kocuria rosea</i>	1	2,32
6.	<i>Micrococcus luteus</i>	1	2,32
7.	<i>Pantoteae</i> spp.	1	2,32
8.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2,32
9.	<i>Staphylococcus aureus</i>	19	44,19
10.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	2,32
11.	<i>Staphylococcus warneri</i>	1	2,32
12.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2,32
13.	<i>Streptococcus oralis</i>	3	6,98
14.	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1	2,32
15.	<i>Streptococcus sanguinis</i>	2	4,65
16.	<i>Streptococcus</i> spp.	3	6,98

Таблица 6. Доля резистентных к антибиотикам штаммов *S.aureus* у детей, получавших циклоферон (в %)

Профиль резистентности к соответствующему антибиотику	До приёма циклоферона	После приёма циклоферона	<i>p</i>
MRSA	10,00	5,26	—
Бензилпенициллин	84,09	63,64	0,05
Линезолид	0,0	0,0	—
Моксифлоксацин	0,0	0,0	—
Оксациллин	15,56	4,55	—
Рифампицин	4,44	0,0	—
Эритромицин	11,11	9,09	—
Гентамицин	0,0	0,0	—
Ципрофлоксацин	0,0	0,0	—
Левифлоксацин	0,0	0,0	—
Тетрациклин	6,67	0,0	—
Нитрофурантоин	0,0	0,0	—
Бисептол	0,0	0,0	—

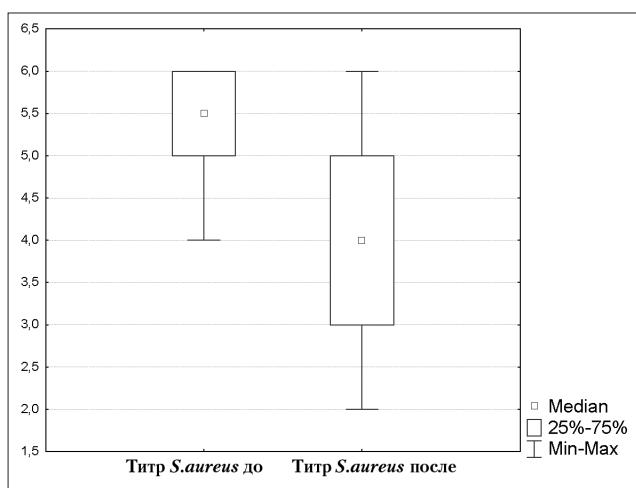


Рис. 1. Динамика титра *S.aureus* у ЧДБ детей, принимавших циклоферон.

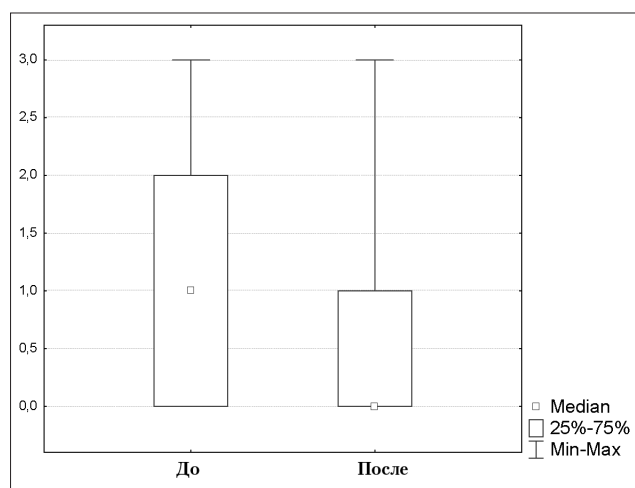


Рис. 2. Динамика количества непатогенных видов микроорганизмов в мазках из зева у ЧДБ детей, принимавших циклоферон.

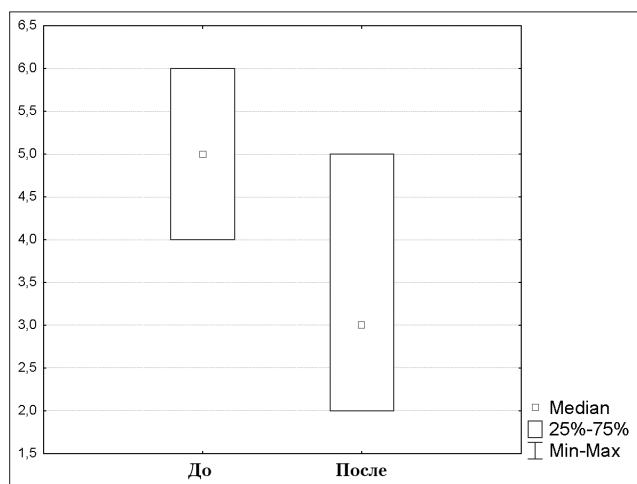
в создании комплекса с пенициллинсвязывающими белками, что приводит к ингибированию стадии биосинтеза пептидогликана бактериальной стенки. Резистентность стафилококков к метициллину объясняется появлением пенициллинсвязывающего белка (РВР2а) с низкой аффинностью к β -лактамам. В хромосоме *S.aureus*

идентифицирован ген *fem* (фактор для развития резистентности к метициллину), инактивация которого восстанавливает чувствительность штаммов MRSA [18–19].

На фоне приёма циклоферона изменилась не только обсеменённость поверхности миндалин золотистым стафилококком, но и непатогенной

Таблица 7. Нежелательные реакции, выявленные во время приёма циклоферона, у представителей различных возрастных групп

Клинические проявления	1-я группа (n=100)	2-я группа (n=76)	3-я группа (n=74)	Всего (n=250)
Высыпания на коже	1	0	0	1
Головная боль	3	0	0	3
Боли в животе	7	1	1	9
Тошнота	1	0	1	2
Запоры	2	0	0	2
Диарея	0	0	1	1
Отсутствие нежелательных реакций на препарат	89	75	73	237

**Рис. 3.** Динамика титра непатогенной микрофлоры у ЧДБ детей, принимавших циклоферон.

микрофлорой. При повторном обследовании среднее количество обнаруженных непатогенных видов бактерий и их титры были достоверно ниже (в обоих случаях $p < 0,05$), чем до приёма циклоферона (рис. 2, 3).

Изучение частоты и характера НПР при приёме циклоферона проведено у всех 250 человек (100 ЧДБ детей в возрасте от 4 до 7 лет, 76 детей 7—18 лет и 74 взрослых в возрасте от 22 до 57 лет).

При анализе данных индивидуальных анкет-дневников установлено, что переносился циклоферон хорошо, без появления каких-либо жалоб и объективных проявлений у 237 (94,8%) человек. Нежелательные реакции на фоне приёма препарата выявлены у 18 человек (7,2%). Наиболее часто предъявлялись жалобы на боли в животе — у 9 (3,6%). У отдельных лиц, принимавших циклоферон, зафиксированы клинические проявления в виде экзантемы — у 1, отмечалась головная боль — у 3 человек. Жалобы на диспептические расстройства в виде тошноты, запоров, диареи, предъявляли 5 человек (2%) (табл. 7).

Приводим описание клинических случаев с выявленными нежелательными реакциями (симптомами).

1. У мальчика Р., 4 лет, относящегося к категории ЧДБ, страдающего атопическим дерматитом (период неполной ремиссии), во время первого курса циклоферона отмечено уси-

ление высыпаний полиморфного характера на лице, сопровождающихся зудом. Ребенку были назначены топический глюкокортикостероид и антигистаминный препарат. Приём циклоферона был продолжен. На фоне противоаллергического лечения симптомы исчезли. Во время второго курса побочные реакции зарегистрированы не были (ребенок продолжал приём блокатора H1-гистаминовых рецепторов).

2—3. Мальчик И. 4 лет и мальчик П. 5 лет, относящиеся к категории ЧДБ, во время второго курса циклоферона в течение 2 дней (в обоих случаях) предъявляли жалобы на немотивированную головную боль. Приём циклоферона не прекращался. Боли прошли самостоятельно.

4. Мальчик К. 5 лет, относящийся к ЧДБ, страдающий хроническим тонзиллитом, во время первого курса циклоферона предъявлял жалобы на головную боль, боли в животе, отсутствие стула в течение 2 суток. Использованы для купирования проявлений симптоматические средства. Приём циклоферона не прекращался. Во время второго курса побочные реакции зарегистрированы не были.

5—9. Девочка Б. Е. 4 лет (ЧДБ), мальчик Г. А. 5 лет (ЧДБ, хронический тонзиллит), девочка Г. М. 4 лет (ЧДБ, пищевая аллергия), мальчик Ф. 4 лет (ЧДБ, аденоиды), мальчик П. 4 лет (ЧДБ, пищевая аллергия) во время первого и/или второго курса циклоферона в течение 1—2 дней предъявляли жалобы на немотивированную боль в животе (у П. на фоне задержки стула в течение 2 суток). Во всех случаях приём циклоферона не прекращался. Боли прошли самостоятельно.

10. Девочка Г. З. 4 лет (ЧДБ, пищевая аллергия) во время второго курса циклоферона в течение 8 дней предъявляла жалобы на немотивированную боль в животе. Жалобы прекратились после отмены циклоферона.

11. Девочка С. 15 лет, страдающая синдромом вегетативной дисфункции, во время первого курса циклоферона в течение 6 дней предъявляла жалобы на боль в животе. Жалобы прекратились после отмены циклоферона.

12. Женщина М. 49 лет во время первого курса циклоферона в течение 3 дней предъявляла жалобы на боль в животе, тошноту, жидкий стул. Эти симптомы появились на фоне проявлений ОРЗ. Приём циклоферона не прекращался. Симптомы исчезли самостоятельно. Во время второго курса побочные реакции зарегистрированы не были.

13. Девочка Б. Д. 5 лет (ЧДБ, атопический дерматит, период неполной ремиссии) во время первого курса циклоферона в течение 1 дня предъявляла жалобы на тошноту. Приём циклоферона не прекращался. Тошнота прошла самостоятельно. Во время второго курса побочные реакции зарегистрированы не были.

Нежелательные реакции на циклоферон из 250 наблюдаемых были выявлены у 18 (7,2%) человек. Отнести их к непредвиденным реакциям можно только в описанных примерах 10 и 11 (боли в животе, возникшие во время приёма препарата, сохраняющиеся длительное время и прекра-

тившиеся после его отмены). В остальных примерах чётко прослеживаются выявленные реакции как проявления основного заболевания.

Заключение

Таким образом, приём циклоферона в 94,8% случаев не сопровождался появлением каких-либо нежелательных реакций, лишь в 0,8% случаев, выявленные реакции можно расценивать как непредвиденные нежелательные реакции на препарат. В 4,4% случаев симптомы имели транзиторный характер и исчезали самопроизвольно, без отмены препарата. Немотивированные жалобы на боли в животе, тошноту, головные боли, возникающие на фоне приёма циклоферона, длящиеся 1–2 дня и исчезающие самопроизвольно, не являются показанием для отмены препарата. Пациентам с atopическими состояниями и аллергическими заболева-

ниями для профилактики обострения основного заболевания при назначении циклоферона необходим приём антигистаминных препаратов.

Таким образом, снижение сроков временной утраты трудоспособности по уходу за ЧДБ ребенком может быть достигнуто посредством назначения в эпидемически неблагоприятный период профилактического курса циклоферона.

Циклоферон снижал титр *S.aureus*, повысив его чувствительность к бензилпенициллину, оксациллину, рифампицину и эритромицину, уменьшая спектр непатогенной микрофлоры зева.

Приём циклоферона (двумя курсами с 2-недельным перерывом между курсами, по схеме, указанной в инструкции по медицинскому применению препарата) для профилактики ОРЗ в эпидемически неблагоприятный период показан часто болеющим детям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркова Т. П., Чувиров Д. Г. Длительно и часто болеющие дети. Ремедиум 2010; 6: 26–28.
2. Василевский И. В. Часто болеющие дети: практические подходы к иммунокорригирующей терапии. М.: 2008; 2: 93–99.
3. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов, 1986; 165.
4. Самсыгина Г. А., Коваль Г. С. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2010; 89: 2: 137–145.
5. Самсыгина Г. А., Коваль Г. С. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии. Лечащий врач 2009; 1: 34–36.
6. Романцов М. Г., Еришов Ф. И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: 2009; 349.
7. Бойцов А. Г. и др. Введение в клиническую микробиологию. СПб.: 1999; 115.
8. Лутовина О. В. Состояние микробиоценозов кишечника и ротоглотки у часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями детей раннего возраста. Вест новых мед технол 2008; 15: 3: 56–60.
9. Феклисова Л. В. и др. Микробиоценоз ротоглотки и кишечника у детей, посещающих дошкольные учреждения. Эпидемиол инфекц бол 2007; 4: 14–18.
10. Gonzales R. et al. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. Clin Infect Dis 2001; 33: 757–762.
11. Спивак И. Я. и др. Влияние интерферона I типа на персистенцию стафилококка и некоторые показатели иммунореактивности организма. Журн микробиол эпидемиол иммунобиол 1984; 11: 74–77.
12. Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике. СПб.: 2008; 119.
13. Краснов В. В. Инфекционные болезни в практике педиатра. Нижний Новгород. 2008; 352.
14. Романцов М. Г., Мельникова И. Ю. Возможности использования циклоферона при вирусных и бактериальных инфекциях у детей. Интерферон 2011. М.: 2012; 232–251.
15. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей: пособие для врачей / Под ред. Л. С. Балевой, Н. А. Коровиной, В. К. Таточенко. М.: 2006; 56.
16. Заплатников А. Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей. Леч врач. 2006; 9: 50–56.
17. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Механизмы развития болезней и синдромов. СПб.: 2005; 507.
18. Карпов И. А., Качанко Е. Ф. Внебольничные инфекции, обусловленные метициллинорезистентным стафилококком (MRSA): подходы к антибактериальной терапии. Мед нов 2006; 10: 13–22.
19. Белобородов В. Б. Резистентные грамположительные микроорганизмы: современные возможности и перспективы терапии Cons med 2004; 6: 32–39.