

Применение Циклоферона при лечении герпесвирусной инфекции

Л. М. АЛИМБАРОВА

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» МЗ РФ, Москва

Cycloferon and Management of Herpes Virus Infection

L. M. ALIMBAROVA

D. I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Moscow

При лечении больных с различными формами герпесвирусных инфекций (ГИ) необходимо использование комплексного подхода, предусматривающего применение как химио-, так и иммуотропных препаратов. Установлена эффективность применения Циклоферона® (12,5% раствор для инъекций, таблетки по 150 мг и 5% линимент) — индуктора интерферона, оказывающего противовирусное и иммуномодулирующее действие в моно- и комбинированной терапии простого герпеса кожи и слизистых оболочек, генитального герпеса, офтальмогерпеса, опоясывающего герпеса, инфекционного мононуклеоза. Применение Циклоферона® снижало выраженность и длительность проявления клинических симптомов заболевания, увеличивало ремиссию, корректировало изменения в иммунитете, предупреждало развитие осложнений. Полученные результаты являются убедительным основанием для рекомендации широкого использования данной методики в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, лечение, аналоги нуклеозидов, индукторы интерферона, Циклоферон®.

The treatment of patients with various forms of herpes requires a complex approach with using chemo- and immunotropic drugs. The use of Cycloferon, an interferon inducer (12.5% injection solution, 150 mg tablets or 5% liniment) was shown efficient. It had antiviral and immunotropic action in the mono- and combination therapy of herpes simplex of the skin and mucosa, genital herpes, ophthalmoherpes, herpes zoster, infectious mononucleosis. Cycloferon lowered the level and period of the disease clinical signs, prolonged the remission, corrected the immunity shifts, prevented the complications. The results of the study presented a conclusive proof for recommending such a use of Cycloferon in wide medical practice.

Key words: herpes, treatment, nucleoside analogs, interferon inducers, Cycloferon.

Проблема герпесвирусных инфекций (ГИ) на протяжении последних лет не теряет своей актуальности. Несмотря на существенные достижения в изучении этиологии, патогенеза и терапии ГИ, последние продолжают оставаться одними из наиболее распространённых инфекционных заболеваний человека [1–4]. Основными возбудителями ГИ являются представители семейства *Herpesviridae* — вирусы простого герпеса — ВПГ-1 и ВПГ-2 антигенного типа, вирус ветряной оспы, вирус опоясывающего лишая, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), а также вирусы герпеса человека 6-, 7- и 8-го типов. Все вирусы герпеса при определённых условиях могут вызывать различные по локализации и выраженности патологические процессы, которые характеризуются склонностью к персистенции и периодическим обостре-

ниям на фоне триггерных факторов, индивидуальных для каждого больного.

Триггерными факторами реактивации ГИ являются: снижение местной или общей реактивности организма, изменение гормонального фона, сопутствующие инфекции, обусловленные иными инфекционными агентами, онкологические заболевания, приём иммунодепрессантов и т. д. Клиническая манифестация ГИ наблюдается у 20–30% инфицированных, в то время как бессимптомные или асимптомные формы заболевания встречаются у 70–80% [3, 4]. И именно больные со стёртыми, бессимптомными формами заболевания, а также вирусоносители являются основным резервуаром инфекции.

Отличительной особенностью вирусов герпеса является также пантропность и способность при длительной персистенции вызывать подавление функциональной активности различных звеньев иммунной системы и индуцировать формирование вторичного иммунодефицита [4]. При снижении иммунореактивности организма, осо-

© Л. М. Алимбарова, 2014

Адрес для корреспонденции: 123098.Москва, ул.Гамалеи, д. 16. НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского

бенно у лиц с дефектами в клеточном звене иммунитета, вирусы герпеса могут выступать в качестве вирусов-оппортунистов, приводя к развитию заболевания с необычными клиническими проявлениями, длительным и тяжёлым течением, а также к летальному исходу [4].

В настоящее время основными направлениями в лечении и профилактике ГИ являются химиотерапия, иммунотерапия либо комбинация этих методов [1–4]. При выборе метода лечения учитывают патогенетические особенности, форму, тяжесть заболевания, сроки проведения терапии, состояние иммунитета. Этиотропная химиотерапия ГИ предусматривает применение препаратов, оказывающих прямое противовирусное действие. Среди химиопрепаратов наиболее часто применяются близкие по структуре препараты из группы ациклических нуклеозидов — Ацикловир (АЦВ) и его производные — Валацикловир (Валтрекс), Фамцикловир (Фамвир) [1–4]. Все аналоги нуклеозидов обладают низкой токсичностью, имеют близкий механизм действия и клиническую эффективность, ингибируют синтез ДНК у вирусов герпеса, находящихся в стадии репродукции, но не действуют на вирусы, находящиеся в латентном состоянии. Общим недостатком ациклических нуклеозидов является неспособность полностью элиминировать вирус из организма, корригировать показатели иммунитета. Кроме того, возможно появление резистентных форм вирусов герпеса на фоне их применения [1, 4].

Иммунотерапия предусматривает применение иммуномодуляторов, интерферона (ИФН) и его индукторов, а также иных препаратов, действие которых направлено на активацию естественного иммунитета, системы цитокинов, фагоцитоза [3, 4]. В терапии ГИ применяют иммуномодуляторы тимусного, костномозгового происхождения, синтетические аналоги эндогенных веществ и др. ИФН и его индукторы являются препаратами нового направления лечения ГИ и применяются как при сдвигах в системе иммунитета в целом, так и при нарушениях местного иммунитета [2–5]. Применение ИФН в терапии ГИ обусловлено наличием у него иммуномодулирующей и противовирусной активности. Однако системное применение препаратов ИФН приводит к развитию резистентности к применяемым дозам и ряду побочных эффектов, которые ограничивают их широкое применение в медицинской практике [3, 4].

Лишены вышеперечисленных недостатков индукторы ИФН, типичными представителями которых являются природные полимеры дс-РНК (Ридостин), низкомолекулярные природные растительные полифенолы (Кагоцел), синтетические высокомолекулярные полимеры (Полудан), синтетические низкомолекулярные

акриданоны (Циклоферон, Неовир) [3, 4]. Имея основные свойства ИФН, индукторы не обладают антигенностью, даже при однократном введении обеспечивают длительную циркуляцию синтезированных цитокинов на терапевтическом уровне. Стимулированный ими синтез эндогенного ИФН не вызывает гиперинтерфероэмии и развития связанных с ней побочных эффектов. Индукторы ИФН хорошо сочетаются с химиопрепаратами, вакцинами и ИФН, усиливая действие последних и уменьшая побочные эффекты при их применении [4–6]. Однако при назначении индукторов ИФН следует учитывать, что у пациентов ответ системы интерфероногенеза на их введение индивидуален, варьирует по силе и времени ответа. Длительный приём индукторов ИФН, больше рекомендованного, может приводить к гипореактивности системы интерфероногенеза [7].

Среди индукторов ИФН в комплексной терапии ГИ широкое применение в последнее десятилетие получил низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона Циклоферон® (ООО «НТФФ «Полисан») [2–6]. Циклоферон (меглумина акридонатацетат) является производным акридинуксусной кислоты, обладает широким спектром биологической активности: оказывает иммуномодулирующее, противовирусное, противовоспалительное действие. Препарат выпускается в трёх лекарственных формах: в виде 12,5% раствора для инъекций, в виде таблеток по 0,15 г, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, и 5% линимента для наружного применения. При введении в организм Циклоферон индуцирует синтез раннего эндогенного интерферона α/β -типа. Основными клетками — продуцентами ИФН после введения препарата являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты. По данным ряда авторов, Циклоферон обладает прямым и опосредованным (через выработку ИФН) иммуностропным эффектом [4, 6]. Препарат повышает уровень ИФН в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы, активирует стволовые клетки костного мозга, стимулирует образование гранулоцитов, преодолевает гематоэнцефалический барьер. Циклоферон активирует Т-лимфоциты и NK-клетки, нормализует баланс между CD4+ и CD8+ клетками, снижает уровень В лимфоцитов в периферической крови, но повышает синтез высокоаффинных антител, активирует фагоцитоз, а также стимулирует активность α -ИФН. Преимуществом Циклоферона по сравнению с другими синтетическими препаратами с полифункциональной активностью является низкая токсичность, быстрое проникновение в кровь, высокая биодоступность. Циклоферон быстро выводится из организма: 99% препарата элиминирован почками в неизменённом виде в течение

ние 24 ч. Интерферогенная активность сохраняется в течение 3 суток [4, 6].

Эффективность и безопасность Циклоферона® с позиций доказательной медицины подтверждена во многих российских исследованиях.

Результаты экспериментального исследования циклоферона

В экспериментах *in vitro* на модели ГИ при заражении культуры клеток VERO ВПГ-1 было установлено, что Циклоферон достоверно подавляет репродукцию ВПГ-1 и снижает в 8–16 раз инфекционную активность вирусного потомства по сравнению с контролем. На примере модели ГИ было показано, что Циклоферон нарушает репродуктивный цикл ВПГ опосредованно через индукцию синтеза эндогенного ИФН, приводя к формированию дефектных интерферирующих частиц в инфицированных клетках, которые не способны заражать здоровые клетки. Также было показано, что комбинация Циклоферона с АЦВ приводит к синергидному эффекту в отношении ВПГ [4].

В экспериментах *in vivo* на модели ГИ у мышей, морских свинок и кроликов было установлено, что Циклоферон обладает достоверной противовирусной и иммуномодулирующей активностью. На модели ГИ у мышей BALB/c, заражённых внутрибрюшинным введением ВПГ-1, было установлено различие в эффективности препарата в зависимости от состояния иммунной системы [8]. У инфицированных мышей Циклоферон индуцирует синтез сывороточного ИФН в высоком титре, синтез ИЛ-2 и γ -ИФН, но снижает уровень ИЛ-1b. На фоне иммуносупрессии, вызванной у инфицированных мышей γ -облучением или введением циклофосфида, препарат приводит к подавлению синтеза сывороточного ИФН в 4–8 раз, синтеза ИЛ-2 и ИЛ-1b, но не влияет на синтез γ -ИФН. Эффективность Циклоферона у мышей с генерализованной ГИ составляет 30–100% [8].

На модели герпетического кератита у кроликов, вызванного ВПГ-1, штамм «ЕС», было показано, что Циклоферон (в виде глазных капель) обладает эффективностью, сравнимой с таковой у референс-препарата — индуктора ИФН — препарата Полудан [9]. Лечение Циклофероном начинали через три дня после заражения: препарат вводили в конъюнктивальную полость 6 раз в день. Применение Циклоферона приводило к достоверному снижению выраженности клинических проявлений конъюнктивита и кератита, препятствовало генерализации инфекции, снижая в 2 раза смертность кроликов по сравнению с инфицированными животными, получавшими 20% раствор сульфацил-натрия (сульфацетамида) по аналогичной схеме. На фоне терапии Циклофе-

роном процессы васкуляризации и обратного развития сосудов в роговице у животных наступали раньше, чем при использовании препарата Полудан. Отёк и гиперемия конъюнктивы были купированы через 14,2 суток, в то время как на фоне Полудана — через 22,0 суток, на фоне сульфацил-натрия — через 29,5 суток. Циклоферон, так же как и Полудан, нормализовал уровни ИФН в слёзной жидкости и сыворотке крови. Следует отметить, что по результатам титрования материала (смывы с роговицы глаза), взятого в период с 4-х по 25-е сутки после заражения, ни Циклоферон, ни Полудан не оказывали достоверного влияния на уровень репродукции вируса в тканях глаза и продолжительность его экскреции по сравнению с контролем [9].

По данным эксперимента, проведённого в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского, на модели генитального герпеса (ГГ) у самцов аутбредных морских свинок, вызванного ВПГ-2, штамм «ВН», было установлено, что Циклоферон (5% линимент) обладает достоверной терапевтической эффективностью, выраженность которой зависит от сроков применения препарата. Наиболее значимые результаты были получены при использовании препарата по лечебной схеме через 3 часа после инфицирования 5 раз в сутки в течение 5 дней. Применение Циклоферона приводило к статистически достоверному терапевтическому эффекту, снижению в 1,5 раза выраженности симптоматики и значительному сокращению средней продолжительности заболевания (СПЗ) по сравнению с аналогичными показателями у животных, не получавших лечения. Индекс лечебного действия (ИЛД) составил 42,64%, СПЗ — $11,0 \pm 1,0$ суток. Животные, леченные Циклофероном, выздоравливали в среднем на 5,0 суток раньше, чем те, которые не получали лечения ($16,0 \pm 1,75$ суток). Инфекционный процесс характеризовался наличием умеренно выраженных экссудативно-воспалительных явлений, сокращением сроков разрешения высыпаний. Значимых различий между показателями эффективности Циклоферона и референс-препарата Зовиракс® (5% крем ацикловира), используемого по аналогичной схеме, выявлено не было. ИЛД Зовиракса составил 45,29%, СПЗ — $8,57 \pm 0,57$ суток. По результатам титрования материала (содержимое везикул, отделяемое эрозивно-язвенных элементов), взятого на 2–11-е сутки после заражения, достоверного влияния Циклоферона на уровень репродукции вируса и продолжительность его экскреции по сравнению с контролем установлено не было. Использование линимента Циклоферона на фоне выраженных проявлений патологического процесса (через 48 часов после заражения) по аналогичной лечебной схеме также приводило к достоверной динамике регресса кли-

нических проявлений, но менее выраженной по сравнению с первой схемой применения (СПЗ $13,0 \pm 1,25$ суток).

Результаты исследований Циклоферона на экспериментальных моделях ГИ позволили установить, что препарат обладает высокой эффективностью и хорошо переносится животными, не вызывая побочных эффектов. Экспериментальные данные были в дальнейшем подтверждены результатами многочисленных клинических исследований, в том числе многоцентровых, открытых, рандомизированных и постмаркетинговых, а также данными, полученными в условиях врачебной практики.

Результаты клинических исследований Циклоферона

Позитивное влияние Циклоферона было установлено при лечении больных с офтальмогерпесом (ОФТГ), который является одной из актуальных проблем практической офтальмологии, характеризуется полиморфной клинической картиной и часто сопровождается развитием осложнений, приводящих к снижению зрительных функций, развитию катаракты и слепоты [4, 10, 11]. По данным ряда авторов, у больных с ОФТГ эффективность Циклоферона варьирует от 67,0 до 94,4% [4, 11]. Циклоферон назначали либо в моноварианте в виде 5 внутримышечных инъекций через день, либо в составе комплексной терапии (КТ) в виде 5—7 внутривенных введений через день и эндоназально методом электрофореза с положительного полюса через день в течение 10 суток. Независимо от схемы применения Циклоферон приводил к уменьшению выраженности клинической симптоматики, сокращению СПЗ, предотвращал развитие осложнений, способствовал нормализации уровня ИФН в слезной жидкости и сыворотке крови, а также повышению активности НК-клеток, исходно сниженной у больных ОФТГ. Повышение остроты зрения было отмечено у 91,6% больных, получавших комплексную терапию, и у 12% больных, получавших стандартную терапию [11].

Была показана возможность применения Циклоферона у больных с часто рецидивирующим ОФТГ для профилактики рецидивов заболевания в сочетании с противогерпетической вакциной. С целью повышения эффективности вакцинации Циклоферон назначали внутримышечно либо за неделю до введения вакцины, либо одновременно с вакциной [4].

Рядом авторов была продемонстрирована эффективность применения Циклоферона (12,5% раствор, таблетки 0,15 г, 5% линимент) при рецидивирующей ГИ кожных покровов и слизистых оболочек различной локализации, являющихся

наиболее частыми формами заболевания [3—5, 7—21]. В России герпетическое поражение кожи встречается у 15% населения, генитальный герпес — у 6—10% взрослых.

Эффективность инъекционной формы препарата Циклоферон была установлена при рецидивирующей ГИ средней степени тяжести, в том числе при лабиальном простом герпесе, герпесе лица, ГГ у пациентов с давностью заболевания — от 2 до 7 лет при частоте рецидивов от 1—2 раз в месяц до 4—5 раз в год [4, 6]. Циклоферон назначали в виде 5 инъекций внутримышечно через день. Эффективность Циклоферона составила 82,4% по сравнению с 70% в случае референс-препарата Зовиракс, который использовали внутрь по 0,2 г 5 раз в день в течение 5 дней ($p < 0,05$).

В другом исследовании была показана эффективность длительного или прерывистого курсового введения препарата (внутримышечно 5 инъекций через день, затем 5 инъекций через 48 часов, затем 10 инъекций 1 раз в неделю либо в/м 10 инъекций через день, затем повторный курс из 5 или 7 инъекций через 10—12 дней) [4]. Стойкое улучшение самочувствия, исчезновение субъективных симптомов отмечали со второго дня терапии; увеличение продолжительности ремиссии в 2,5 раза — у 80% больных, получавших Циклоферон, и у 85% — получавших АЦВ по стандартной схеме.

Независимо от схемы применения, после окончания лечения отмечали выраженный интерферогенный эффект Циклоферона: усиление продукции лейкоцитами крови α -ИФН в среднем в 3,6 раза (с $46,7 \pm 2,6$ МЕ/мл до $170,0 \pm 0,2$ МЕ/мл) и γ -ИФН — в 3,2 раза (с $13,3 \pm 1,3$ МЕ/мл до $42,7 \pm 2,51$ МЕ/мл), тенденцию к нормализации показателей Т-клеточного иммунитета и гемограммы [4, 6].

У больных с рецидивирующей ГИ тяжёлого течения эффективность Циклоферона оценивали по изменению показателей бактерицидности нейтрофилов, так как нейтрофилы и макрофаги являются одними из клеток-мишеней для данного препарата [12]. Циклоферон назначали из расчёта 5 мг/кг один раз в 3 дня, 10 инъекций. Установлено, что Циклоферон оказывал модулирующее действие на показатели функциональной активности нейтрофилов в тестах *in vivo* и *in vitro*, в большей степени — на фагоцитарную функцию нейтрофилов, а также на кислородзависимую и кислороднезависимую бактерицидность нейтрофилов, исходно сниженную у 72,3 и 81,5% больных, соответственно.

У больных с рецидивирующей ГИ или генитальным герпесом (ГГ) была также продемонстрирована возможность сочетанного применения Циклоферона с препаратами ИНФ-иммунomodуляторами. При назначении Циклоферона (12,5%

раствор) с Вифероном (рекомбинантный ИФН- α 2 в суппозиториях), либо с Панавиром (экстракт побегов *Solanum tuberosum* — 0,04 мг/мл, раствор для внутривенного введения) достоверный положительный эффект отмечали в среднем на 6-е сутки от начала лечения, по сравнению с 8-и сутками у больных, получавших 5% крем Зовиракса [4, 6, 13].

Высокая фармакотерапевтическая и экономическая эффективность комплексного применения Циклоферона со стандартной терапией этиотропными химиопрепаратами (АЦВ) была установлена у больных с рецидивирующим ГГ. Циклоферон (12,5% раствор) назначали внутримышечно — 7 инъекций в комбинации с АЦВ по 0,2 г 5 раз в день в течение 5 дней. Эффективность комплексной терапии (КТ), по данным разных авторов, составила 73,5–97,4%, монотерапии Циклофероном — 72,3–78,0%. При сопоставимой эффективности двух схем лечения монотерапия была менее затратной: показатель «затраты/эффективность» у Циклоферона составил 12,98%, а у КТ — 27,95%. Необходимо отметить, что эффективность Циклоферона® была одинаковой у генетически гетерогенных пациентов: как с наличием гена *GSTM1*, кодирующего глутатион-S-трансферазу, так при его делеции [3, 14].

В другом исследовании с участием 111 женщин в возрасте от 18 до 56 лет с рецидивирующим ГГ, с частотой рецидивов 6–9 раз в год, получавших КТ индукторами ИФН (Циклоферон, Йодантипирин, Амиксин) в сочетании с АЦВ были выявлены различия в эффективности в зависимости от клинического эффекта [15]. У пациенток с клиническим эффектом лечения, проявляющимся снижением частоты рецидивов, индукторы ИФН индуцировали синтез цитокинов неспецифического иммунного ответа (α -ИФН, β -ИФН, ФНО- α) и Th1 профиля (γ -ИФН, ИЛ-2), приводили к снижению уровня ИЛ-10 в течение 1,5–3 месяцев после начала приёма препарата. Характерной особенностью Циклоферона было повышение в крови уровня ФНО- α , Йодантипирина — уровня α -ИФН, Амиксина — уровня γ -ИФН. У пациенток с отсутствием терапевтического эффекта — индукторы ИФН индуцировали синтез невысоких уровней провоспалительных цитокинов (α -ИФН, γ -ИФН, ИЛ-2) в крови в течение 1,5 месяцев после начала лечения и стабильно высокие уровни ИЛ-10.

Эффективность сочетанного применения Циклоферона со стандартной терапией (АЦВ, антибиотика, ИФН и др.) была также установлена при рецидивирующих заболеваниях урогенитального тракта смешанного генеза [3, 4]. Пациентам со смешанной хламидийно-герпесвирусной инфекцией, в возрасте 19–43 лет, Циклоферон назначали внутримышечно в виде 10 инъекций с интервалом в 48 часов, химиопрепараты — в

соответствии с этиологией заболевания со 2-го дня лечения. На фоне КТ отмечали выраженный противовоспалительный эффект Циклоферона, обусловленный усилением функциональной активности нейтрофилов и активацией фагоцитоза. Клиническая эффективность была достигнута в 68,85% случаев.

В ряде исследований было продемонстрировано преимущество поэтапного проведения КТ у больных с микстинфекцией [4, 5]. Так, на первом этапе больные получали рекомбинантный ИФН внутримышечно 2 млн ЕД одновременно с Зовираксом внутрь по 0,2 г 5 раз в сутки в течение 10 дней и Циклоферон (12,5% раствор) внутримышечно 5 инъекций через день. Второй этап лечения назначали сразу после первого: Циклоферон (12,5% раствор) внутримышечно — 5 инъекций через сутки одновременно с Доксидоксином (0,1 г 3 раза в сутки) или Рулидом (0,15 мг 2 раза в сутки) в течение 10 дней. После окончания двух курсов лечения стойкая клинико-иммунологическая ремиссия установлена у 63,6% больных.

В другом исследовании с участием 100 больных с тяжёлой формой рецидивирующего ГГ была показана возможность применения Циклоферона в составе КТ с целью профилактики рецидивов заболевания и повышения эффективности вакцинации. На первом этапе больные получали одновременно Циклоферон + Фамвир + антиоксиданты, на втором этапе больным была проведена вакцинотерапия. По итогам первого этапа увеличение ремиссии в 2–3 раза было установлено у 85% пациентов. Проведение вакцинотерапии привело к продолжительной клинической ремиссии и значительному улучшению качества жизни больных. [5].

Эффективность применения таблетированной формы Циклоферона в сочетании с АЦВ была установлена в рандомизированном исследовании с участием 125 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, с различными формами рецидивирующей ГИ, в том числе с лабиальным простым герпесом, с ГГ, с сочетанной формой ГИ при продолжительности заболевания от 1 года до 16 лет [16]. Циклоферон назначали внутрь по 2 таблетки один раз в сутки на 1-, 2-, 4-, 6-, 8-, 11-, 14-, 17-, 20-, 23-, 26- и 29-й дни лечения одновременно с АЦВ по стандартной схеме. У больных с положительным эффектом (>85%) отмечали достоверное повышение цитотоксической активности НК-клеток, показателей α/β -ИФН, в меньшей степени γ -ИФН.

Эффективность сочетанного применения Циклоферона с этиотропными препаратами установлена также при поражении нервной системы, в частности при острой и хронической формах энцефалита [4]. Циклоферон назначали внутримышечно в виде 10 инъекций (первые две — с ин-

тервалом в 24 часа, последующие — с интервалом 48 часов) одновременно с Виролексом внутривенно из расчёта 10 мг/кг 3 раза в сутки ежедневно в течение 5–7 дней или внутрь по 800 мг 5 раз в сутки в течение 10 дней. КТ приводила к положительному эффекту у всех больных и способствовала достоверному улучшению у них иммунологических показателей по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию Виролексом: отмечалось увеличение уровня CD4-лимфоцитов, NK-клеток, продукции цитокинов, повышение функциональной активности гранулоцитов.

Одной из важнейших составных частей комплексной терапии ГИ были и остаются лекарственные формы препаратов для наружного применения. Эффективность 5% линимента Циклоферона (лЦК) при рецидивирующей ГИ, в том числе при орофациальном герпесе (ОФГ), при герпетическом стоматите (ГС), при ГГ, при сочетанной форме заболевания (ОФГ+ГГ), при аногенитальном герпесе и при опоясывающем герпесе (ОГ) установлена у взрослых и детей в возрасте от 3 до 75 лет [3, 4, 17–20].

Назначение 5% лЦК при данных формах ГИ патогенетически оправдано, так как ранее было установлено, что у больных с ГИ наряду с системным иммунодефицитом наблюдается и местный иммунодефицит, который создает предпосылки для незавершённого фагоцитоза вируса, уменьшения продукции и функциональной активности α -ИФН [4]. В период ремиссии вирус сохраняется в клетках в виде провируса, интегрированного в геном клетки, в то время как полный цикл репродукции вируса и выход полноценных вирионов происходит в эпителиальных клетках, т. е. в процессе формирования везикул, когда вирус проявляет цитопатогенные свойства.

5% лЦК, в состав которого входит также антисептик катапол в концентрации 0,1%, при простом герпесе кожи и ОГ наносят на область поражения 5 раз в сутки в течение 5–10 дней или до полного исчезновения симптомов заболевания; при герпетических стоматитах (ГС), а также при пародонтите — 2 раза в сутки по 20 мин с интервалом 10–12 ч в течение 14 дней. Возможно применение линимента 2 раза в сутки в течение 5 дней одновременно с АЦВ внутрь в дозе 0,2 г 5 раз в сутки в течение 5 дней [3, 4, 17, 18].

Эффективность лЦК составила 85% vs 25% у больных, получающих стандартную терапию. У больных с ГГ эффективность линимента была несколько ниже. Назначение 5% лЦК при простом герпесе и аногенитальном герпесе приводило к быстрому регрессу клинических проявлений, местного воспаления, ускорению эпителизации, значительному уменьшению длительности рецидива. Эффективность 5% лЦК была сравнима с

эффективностью референс-химиопрепаратов (Зовиракс, Виролекс, Герперакс — 5% кремы, Триаптен — 2% крем) [3, 4, 19].

Применение 5% лЦК в КТ пародонтита, рецидивирующего ГС, в том числе у больных с хроническими заболеваниями вирусно-бактериальной природы (тонзиллитом, с латентной формой ВИЧ-инфекции), позволило снизить выраженность и продолжительность клинических проявлений, локального воспалительного процесса за счёт нормализации показателей местного иммунитета, увеличить длительность ремиссии до 6 мес [4, 18, 20, 21]. По сравнению со стандартной терапией применение лЦК приводило к нормализации уровня γ -ИФН в жидкости зубодесневых карманов, снижению уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-1 β , ФНО- α , переключению непродуктивного Th2 типа воспаления иммунного ответа на продуктивный Th1 ответ [4, 20]. Необходимо отметить, что Циклоферон является единственным препаратом, позволяющим нормализовать уровни γ -ИФН в жидкости зубодесневых карманов. Назначение лЦК способствовало также нормализации показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантного потенциала крови, уменьшению инфекционной нагрузки в полости рта (ВПГ-1, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*) [21].

Как известно, опоясывающий герпес (ОГ) часто выявляется на фоне иммунодефицитного состояния при ВИЧ-инфекции и отличается тяжёлым течением, обширными поражениями, отсутствием эффекта от проводимой терапии. Ряд авторов показали эффективность Циклоферона (5% линимент, таблетки) в комплексной терапии ОГ у ВИЧ-инфицированных в стадии IIIA, на фоне выраженного снижения показателей Т-клеточного иммунитета (Т-лимфоцитов, фагоцитарной активности макрофагов) [4]. Циклоферон назначали внутрь по 600 мг/сут в течение 7 дней и одновременно 5% лЦК местно на область поражения. На фоне КТ отмечали быстрое уменьшение субъективных ощущений, регресс клинических проявлений, нормализацию температуры на 3-й день лечения, исчезновение болевого синдрома на 6–8-е сутки, уменьшение лимфоаденопатии на 7-е сутки. Высыпание новых элементов сыпи прекратилось со вторых суток лечения, полная регрессия элементов сыпи завершилась к 14-му дню лечения. Была отмечена значительная положительная динамика иммунологических показателей: повышение уровня CD4-лимфоцитов и повышение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Таким образом, сравнительный анализ различных схем лечения больных с ГИ показал преимущество комплексного применения препаратов с разным механизмом действия. Установлено,

что КТ позволяет достигать большей клинической эффективности: снижать выраженность клинических симптомов, приводить к увеличению длительности ремиссии на фоне тенденции к нормализации показателей иммунного и интерфероновому статусу.

Установлена эффективность Циклоферона (12,5% раствор, таблетки, суппозитории) в сочетании со стандартной терапией при инфекционном мононуклеозе (ИМ) — одной из распространенных форм заболевания, вызываемого ЭБВ, характеризующегося полиморфной клинической картиной, лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, гепатоспленомегалией, специфическими изменениями в иммунограмме [4, 22—25]. Детям в возрасте от 1 до 15 лет с ИМ средней степени тяжести препарат назначали по разным схемам, в том числе: внутримышечно из расчета 6 мг/кг, 8 инъекций (первые две инъекции — с интервалом в 24 часа, последующие — с интервалом в 48 часов [22]; внутримышечно из расчета 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 10 дней [23]; в/м или перорально в течение 10 дней в зависимости от возраста [24]; или внутримышечно и *per rectum* в случае использования суппозитория [25]. Установлено, что Циклоферон независимо от вида лекарственной формы приводил к значимому снижению выраженности интоксикации, лимфаденопатии, гепатомегалии ($p < 0,05$), нормализации гематологических показателей. На фоне КТ отмечали существенное уменьшение количества атипичных мононуклеаров (менее 10%) на 6-й день болезни (у детей, получавших стандартную терапию — на $14,7 \pm 0,2$ день); снижение периода репликации ВЭБ на 2,6 сут по сравнению с показателем у детей кон-

трольной группы ($4,2 \pm 0,5$ vs. $6,8 \pm 0,3$ сут). Применение Циклоферона предотвращало у детей развитие осложнений, ОРВИ в период выздоровления и сокращало сроки госпитализации. Способность Циклоферона предотвращать развитие ОРВИ обусловлена его полифункциональной активностью, способностью подавлять репродукцию широкого спектра вирусов, в том числе ортомиксовирусов, парамиксовирусов, аденовирусов, коронавирусов, являющихся наиболее частыми этиологическими агентами ОРВИ. В настоящее время Циклоферон используется при экстренной профилактике ОРВИ и гриппа у детей и подростков в период повышенного подъема заболеваемости [26]. Циклоферон назначают внутрь до еды по 1—2 таблетки на прием (в зависимости от возраста и состояния иммунитета) коротким или длительным курсом по стандартной схеме. Учитывая то, что вирусы герпеса могут поражать разные органы и ткани и что до 16% вирусных ОРЗ связаны с вирусами герпеса как этиологическими факторами, применение Циклоферона в период подъема заболеваемости ОРВИ и гриппа способствует также и профилактике рецидивов ГИ [3].

Необходимо отметить, что во всех исследованиях с участием взрослых и детей переносимость Циклоферона была хорошей; выбывших пациентов в связи с побочными явлениями и индивидуальной непереносимостью не было.

Таким образом, на основании анализа данных литературы, а также результатов собственного исследования, можно сделать вывод о безопасности и высокой эффективности отечественного препарата Циклоферон и целесообразности его использования у больных как для терапии ГИ, так и для профилактики рецидивов ряда заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leung D.T, Sacks S.L. Current recommendations for the treatment of genital herpes. *Drugs* 2000; 60: 6: 1329—1352.
2. Гомберг М. А., Соловьев А. М. Алгоритмы диагностики и лечения наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. *Трудный пациент* 2004; 2: 5: 3—8.
3. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция Рекомендации для врачей. СПб.: 2006; 96.
4. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусная инфекция человека. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит. 2006; 303.
5. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. Перспективы профилактики и лечения простого герпеса с монотонным типом рецидивирования. *Тер арх* 2011; 83; 11: 44—47.
6. Бажанова Е.Д. Циклоферон: механизм действия, функции и применение. *Эксп клин фармакол* 2012; 75: 7: 40—44.
7. Малащенко И.К., Дидковский Н.А., Левко А.А. К вопросу о роли индивидуального подбора иммунокорректоров. *Фарматека* 2004; 118—122.
8. Змушко Е.И., Митин Ю.А., Кацалуха В.В. и др. Цитокининдуцирующая и антивирусная активность Циклоферона на экспериментальной герпесвирусной инфекции. *Микробиол эпидемиол иммунобиол* 2003; 4: 105—107.
9. Сухинин В.П., Плесков В.М., Зарубаев В.В., Слита А.В. и др. Использование Циклоферона в терапии экспериментального герпетического кератита. *Антибиотики и химиотер* 2000; 45: 6: 13—16.
10. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. М.: Медицина, 1994; 224.
11. Максимов И.Б., Голубев С.Ю., Коваленко А.Л. Эффективность циклоферона в лечении поверхностных форм герпетического кератита. *Медицинская Иммунология* 2004; 2: 46—54.
12. Хитрик Н.М., Малащенко И.К., Танасова А.Н. и соавт. Влияние интерферона-альфа и его индуктора на функциональную активность нейтрофилов при тяжелой герпетической инфекции. *Аллергология и иммунол* 2006; 7: 3: 397.
13. Василишина И. Ю. Оптимизация лечения генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста :автореф. дис. к.м.н. М.: 2006; 26.
14. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Рыбалкина Т.С. и др. Модифицированная терапия герпесвирусной инфекции. *Клин мед* 2011; 89: 3: 54—57.
15. Шперлинг И.А., Венгеровский А.И., Шперлинг Н.В. Использование индукторов интерферона для фармакологической коррекции нарушений цитокинов у больных с рецидивирующим генитальным герпесом. *Эксп и клин фармакол* 2010; 73: 8: 39—42.
16. Сельков С.А., Коваленко А.Л. Эффективность таблетированной (кишечнорастворимой) формы циклоферона в терапии герпетической инфекции. *Леч врач* 2007; 5.
17. Линимент циклоферона (меглумина акридонацетат) в клинической практике: Клинические рекомендации для врачей. СПб.: 2007; 80.
18. Барер Г.М., Орехова Л.Ю., Безрукова И.В. и др. Линимент циклоферона в стоматологии. *Метод реком.* 2007.
19. Рахматуллина М.Р. Комбинированная терапия пациентов с рецидивирующей аногенитальной инфекцией. *Антибиотики и химиотер* 2011; 56: 11—12: 25—29.

20. *Хламова О.Г., Шульдяков А.А., Лепилин А.В.* Совершенствование терапии герпетического стоматита у пациентов с хроническим тонзиллитом. *Антибиотики и химиотер* 2011; 56: 7—8: 34—36.
21. *Соболева Л.А., Осеева А.О., Шульдяков А.А., Булкина Н.В.* Оптимизация терапии пародонтита у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Стоматология*. 2010; 89: 2: 26—28.
22. *Баранова И.П., Курмаева Д.Ю.* Сравнительный анализ эффективности антивирусной терапии у детей с инфекционным мононуклеозом. *Эксперим и клин фармакол* 2013; 76: 8: 47—49.
23. *Гордеев А.В., Савина О.Г., Бенева С.Н., Черникова А.А.* Инфекционный мононуклеоз: этиология, иммунологические варианты, методы коррекции. *Эксперим и клин фармакол* 2011; 74: 11: 29—32.
24. *Касымова Е.И., Башкина О.А., Галимзянов Х.М.* Клиническая эффективность циклоферона в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза в педиатрии. *Антибиотики и химиотер* 2011; 56: 9—10: 37—40.
25. *Курмаева Д.Ю., Баранова И.П.* Терапевтическая эффективность различных лекарственных форм Циклоферона в лечении инфекционного мононуклеоза у детей. *Антибиотики и химиотер* 2011; 56: 9—10: 33—36.
26. *Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Бехтерева М.К., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л.* Эффективность Циклоферона при вирусных и бактериальных заболеваниях у детей (клинический обзор). *Антибиотики и химиотер* 2010; 55: 11—12: 39—51.