

Иммуномодуляторы в терапии респираторных инфекций

В. А. ИСАКОВ¹, Д. В. ИСАКОВ²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Росздрава

² НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Immunomodulators in Therapy of Respiratory Infections

V. A. ISAKOV, D. V. ISAKOV

I. P. Pavlov 1st St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg

Research Institute of Experimental Medicine, North-Western Department of Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg

Вирусные инфекции вызывают дисбаланс системы интерферонов, угнетение клеточных и фагоцитарных реакций организма. Длительно персистирующие вирусные и бактериальные патогены влияют на развитие атопии и могут быть причиной обострений хронических заболеваний дыхательных путей. В статье представлены современные классификации иммуномодуляторов. Показана высокая эффективность циклоферона и других индукторов интерферонов в качестве средств вспомогательного лечения и профилактики (иммунореабилитация) респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, патогенез, лечение, персистирующие инфекции, иммуномодуляторы, циклоферон.

Viral infections provoke dysbalance in the interferon system and inhibition of the cellular and phagocytic responses of the host. Long-term persistence of pathogenic viruses and bacteria induce atopy and could aggravate chronic respiratory diseases. The up-to-date classification of immunomodulators is described. High efficacy of interferon inducers, such as cycloferon and some others as auxiliary means in therapy or prophylaxis (immunorehabilitation) of viral respiratory infections in adults and children was shown.

Key words: influenza, ARVI, pathogenesis, treatment, persistent infections, immunomodulators, cycloferon.

Актуальность и патогенез ОРВИ

Важной медицинской и социальной проблемой здравоохранения является высокая заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), которые по своей социальной значимости, огромному ущербу, наносимому здоровью населения и экономике страны, находятся на первом месте среди всех болезней человека. Заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) превышает суммарную заболеваемость всеми остальными инфекциями. В период эпидемии гриппа на их долю приходится 10—50% временной нетрудоспособности населения. В остальные годы грипп и ОРЗ составляют до 40% всех заболеваний взрослых, зарегистрированных в поликлиниках, более 80% всей инфекционной патологии и более 60% заболеваний среди детей [1, 2]. Ежегодно в РФ болеют гриппом и ОРВИ около 40 млн человек, а экономические потери составляют 50—100 млрд руб. в год, от герпеса — 40 млрд руб. в год.

Согласно данным вирусологического мониторинга на территории РФ и Санкт-Петербурга в 2013—2014 гг. циркулировали три вируса

гриппа: A(H1N1)pdm09, A(H3N2), грипп В. В структуре вирусов негриппозной этиологии преобладают вирусы парагриппа, РС-вирусы и аденовирусы. Следует напомнить, что вирус гриппа A(H1N1)pdm, вызвавший пандемию гриппа в 2009 г., в высокой степени пневмотропен, с низкой иммуногенной активностью, нейровирулентен.

Вирусы гриппа поражают различные органы и системы, у 5% больных вызывают тяжёлые гипертоксические формы, оказывают супрессивное действие на клеточный иммунитет и систему интерферонов (ИФН-дефицит). Летальность при гриппе среди госпитализированных больных, несмотря на определённые успехи интенсивной терапии, остается от 0,6 до 2,5%. Наиболее часто течение гриппа и ОРЗ осложняет острая (внебольничная) пневмония, которая регистрируется у 2—17% всех больных гриппом и у 15—46,3% среди госпитализированных больных. Острые (внебольничные) пневмонии отягощают и удлиняют течение гриппа и являются основной причиной инвалидизации и смерти больных [3].

При гриппе A(H1N1)pdm описан своеобразный симптомокомплекс — периферическая полинейропатия межреберных нервов, вовлечённость которых в патологический процесс нарушает участие межрёберных мышц в акте дыхания, что усугубляет течение гриппа.

© В. А. Исаков, Д. В. Исаков, 2014

Адрес для корреспонденции: 197022 СПб, ул. Л. Толстого, 6/8.
Первый СПб ГМУ им. И. П. Павлова

губляло у больных дыхательную недостаточность и нередко являлось причиной ранней интубации и ИВЛ [4]. После гриппа и ОРВИ у 45—60% больных развивается синдром поствирусной астении.

Группами высокого риска заболевания и летального исхода вследствие гриппа являются:

- дети в возрасте до 1 года;
- пациенты учреждений длительного ухода;
- дети и взрослые с хроническими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной, выделительной систем или гемоглобинопатиями;
- пациенты с иммунодефицитами различного генеза;
- дети и подростки, длительно принимающие аспирин;
- беременные;
- взрослые в возрасте старше 60 лет;
- лица, имеющие избыточную массу тела.

Нашими исследованиями, а также в работах других авторов показано, что тяжёлые и осложнённые формы гриппа и ОРЗ протекают с развитием транзиторной Т-клеточной иммуносупрессии, снижением функциональной активности натуральных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, наличием интерферонового дефицита, снижением антиоксидантного потенциала сыворотки крови и цереброспинальной жидкости, развитием сенсibilизации лейкоцитов к бактериальным и вирусным антигенам. Нередко отмечаются лейкопения, лимфопения и нейтропения, наиболее выраженные в конце 1-й недели болезни при тяжёлом течении респираторной инфекции [5, 6]. Это во многом определяет возможность развития бактериальных осложнений, обострения хронических сопутствующих заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, затяжного течения инфекции и персистенции респираторных вирусов.

Принципы терапии гриппа и других ОРВИ

Лечение больных гриппом и другими ОРВИ затруднено из-за полиэтиологичности ОРВИ, которые вызываются РНК- и ДНК-содержащими вирусами, в том числе герпесвирусами, а также из-за наличия микстинфекций и осложнённых форм заболеваний. Так, у 9—16% взрослых больных гриппом отмечали рецидивы простого герпеса. Доказано, что грипп А и аденовирусная инфекция могут быть кофактором активации герпетической инфекции. Возможно формирование резистентности вирусов к химиопрепаратам (ХП), развитие вторичной иммунологической недостаточности (ВИН), отягощающей течение и исход респираторной инфекции. Терапевтичес-

кий эффект сохраняется на фоне приёма препарата, активного только в отношении респираторных вирусов и не воздействующего на иммунитет, при этом возможны побочные токсические эффекты [7, 8].

В терапии гриппа имеет большое значение разумная тактика врача на догоспитальном этапе, когда важно правильно оценить состояние больного, а также как можно раньше выделить ведущие (или ведущий) клинические синдромы, определяющие тяжёлое течение болезни. Это позволит оказать рациональную медицинскую помощь (начать проведение патогенетической терапии) и своевременно госпитализировать больного в стационар [5,9].

Лечение больных тяжёлыми формами гриппа и ОРЗ, помимо прямых ингибиторов репликации, уменьшающих виремию (ремантадин, тамифлю, реленца), специфических иммуноглобулинов, препаратов интерферонов, антибиотиков, гормонов, включает ряд других патогенетических средств, действие которых направлено на коррекцию нарушенных функций организма [10,11].

После купирования острых явлений и виремии возможно использование иммуномодуляторов для стимуляции процессов активации иммунитета и сероконверсии. Важно раннее использование в комплексной терапии тяжёлых форм гриппа препаратов с антипротеазной и антиоксидантной активностью, а также средств и методов лечения, повышающих иммунобиологическую резистентность организма у взрослых и детей [12—14].

Стратегия применения иммуномодуляторов у больных респираторными инфекциями

В настоящее время инфекционные болезни продолжают оказывать влияние на заболеваемость и смертность у человека. Колоссальный прирост объёмов туризма, оцениваемый ежегодно в 2 млрд человек при пользовании услугами коммерческих авиакомпаний, а также быстрая глобализация, всё это способствует быстрому распространению безвредных возбудителей между континентами. Согласно данным ВОЗ, за последние 20 лет возникло, по меньшей мере, 40 новых заболеваний. Вместе с тем указанной динамике заболеваемости не соответствует степень внедрения новых эффективных лекарств для лечения большинства инфекционных заболеваний. Всё это диктует необходимость развития новых терапевтических концепций в дополнение к уже существующим [15].

Известны два способа иммуномодулирующего воздействия на иммунную систему: **специфическое**, за счёт вакцинирования и активации адаптивного иммунитета, и **неспецифическое**, за счёт стимуля-

Таблица 1. Иммуномодулирующая противомикробная терапия, направленная на активацию рецепторов распознавания молекулярных образов (приводится с сокращениями; Hancock et al., 2012)

Препарат	Мишень и активность	Применение	Фаза изучения	Компания
Имиквимод	Агонист TLR7	Кератоз, базально-клеточная карцинома, генитальные бородавки, ассоциированные с ВПЧ	Клиническая	Graceway Pharmaceuticals, iNova Pharmaceuticals, Mochida Pharmaceutical
МФЛ	Агонист TLR4	Адъювант в вакцине Cervarix (GlaxoSmithKline) против HPV-инфекции и ассоциированного рака шейки матки	Клиническая	GlaxoSmithKline
СрG-7909	Агонист TLR9	Усиливает эффективность вакцины BioThrax против сибирской язвы (Coley Pharmaceutical)	Фаза II	Coley Pharmaceutical
MF-59 (сквален/вода эмульсия) и МТР-РЕ (мифамуртид)	Агонист NOD2	ВИЧ, вирус гриппа	Фаза I	Chiron/Novartis

Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека; МФЛ — монофосфорил липид А; МТР-РЕ — фосфатидилэтанол-сцепленный мурамил трипептид; NOD2 — белок-2, содержащий нуклеотид-связывающий домен олигомеризации; TLR — Толл-подобные рецепторы.

ции функций клеток, прежде всего врождённого иммунитета [16]. Модификаторы биологического ответа, или **иммуномодуляторы** (ИМД), делятся на иммуностимуляторы и иммуносупрессанты. Под **иммуностимуляторами** подразумеваются вещества, способные повышать защитные силы организма для обеспечения протекции от инфекций через усиление, индукцию или восстановление эффекторных функций клеток противомикробного иммунитета (лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, НК клетки) и сдвиг баланса в сторону продукции различных протективных цитокинов [15]. Неспецифическая активация клеток врождённого иммунитета приводит к усилению защиты от широкого спектра возбудителей, делая возможным применение иммуностимуляторов на ранних стадиях инфекционных заболеваний, ещё до идентификации причинного возбудителя [17–19]. Такой подход обеспечивает восстановление эффективного иммунного ответа и выздоровление в короткие сроки при остром заболевании и стойкой клинико-иммунологической ремиссии — при хроническом. Такая тактика имеет социальный и экономический эффект [17].

Как отмечено, в основе применения иммуностимуляторов лежит активация клеток врождённого иммунитета. Распознавание неинфекционного «своего» и инфекционного «чужого» (компоненты эндогенного и экзогенного происхождения) клетки врождённого иммунитета, как самой древней ветви защитной системы эукариотов, осуществляют благодаря образ-распознающим рецепторам (pattern recognition receptors — PRR), специфичным к патоген-ассоциированным молекулярным паттернам (pathogen-associated molecular patterns — PAMP) микробного происхождения [20].

В частности, лигирование Toll- и NOD-подобных рецепторов (TLR и NLR соответствен-

но), рецепторов для лектинов С-типа (CLR) и RIG-I хеликаз [21] на плазмалемме и в цитоплазме соответственно приводит к активации фагоцитоза, презентации антигенов и продукции цитокинов, позволяющих осуществлять защитные воспалительные функции, а также эффективно стимулировать лимфоциты (табл. 1). Как следствие, происходит усиление как неспецифической противомикробной защиты, так и индукция антигеноспецифического ответа со стороны Т и В лимфоцитов.

Первые подходы к классификации иммунотерапевтических препаратов и стандартизации оценки биологической активности иммуномодуляторов *in vitro*, проведение с ними доклинических и клинических испытаний, были предприняты в 1991г. Изначально иммуномодуляторы применялись в терапии опухолевых заболеваний и рецидивирующих инфекций респираторного тракта [22]. В настоящее время согласно Анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации ВОЗ [23], представленной ниже, выделяется большая группа препаратов, оказывающих иммуномодулирующее действие (код: L) на различные защитные клетки организма. Среди них можно выделить препараты с иммуностимулирующим (код: L03) и иммуносупрессивным (код: L04) действием.

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (WHO Collaborating, 2014 [23]; с сокращениями)

L АНТИНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

(1-й уровень: главная анатомическая группа)

L03 ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ

(2-й уровень: терапевтическая подгруппа)

Таблица 2. Классы применяемых в клинике и тестируемых адъювантов [приводится с сокращениями; Reed et al., 2013]

Адъюванты	Класс	Механизм или рецептор	Тип иммунного ответа	Клиническая фаза или лицензированный продукт
Аналоги дсРНК (примеры: поли(I:C))	ИМ	TLR3	Ат, TH1, CD8+ Т клетки	Фаза I
Аналоги липида А (примеры: MPL, RC529, GLA, E6020)	ИМ	TLR4	Ат, TH1	Cervarix, Supravax, Pollinex Quattro, Melacine
Флагеллин	ИМ	TLR5	Ат, TH1, TH2	Фаза I
Имидазохинолины (примеры: имиквимод, R848)	ИМ	TLR7 и TLR8	Ат, TH1	Aldara
ОДН CpG	ИМ	TLR9	Ат, TH1, CD8+ Т клетки	Фаза III
Соли алюминия (примеры: алюминия гидроксид, фосфат алюминия)	КФ	Nalp3, ITAM, доставка Аг	Ат, TH2	Различные лицензированные продукты
Эмульсии (примеры: MF59, AS03, AF03, SE)	КФ	Привлечение иммунных клеток, ASC, захват Аг	Ат, TH1, TH2	Fluad, Pandemrix
Виросомы	КФ	Доставка Аг	Ат, TH1, TH2	Epxal, Inflexal V

Примечание. Ат — антитело; Аг — антиген; ASC — подобный пятнышку регуляторный белок, ассоциированный с апоптозом, содержащий домен привлечения каспаз; ОДН — олигодезоксирибонуклеотид; дсРНК — двуспиральная РНК; ИМ — иммуномодулятор; ITAM — иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив; КФ — корпускулярная форма; MPL — монофосфорил липид А; Mincle — макрофаг-индуцируемый лектин С-типа. Ряд корпускулярных форм (соли алюминия и эмульсии) также имеют иммуномодулирующую активность.

А. Иммуностимуляторы

L03. Иммуностимуляторы

L03A. Иммуностимуляторы

(3-й уровень: фармакологическая подгруппа)

L03AA. Колонистимулирующие факторы

L03AB. Интерфероны

L03AC. Интерлейкины

L03AX. Прочие иммуностимуляторы

(4-й уровень: химическая подгруппа)

В России также предложены классификации иммуномодуляторов, согласно которым они делятся по происхождению на экзогенные, эндогенные и химически чистые [18, 24, 25]. Авторы выделяют 7 основных групп лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами. В известной степени эта классификация так же, как и предыдущая, базируется на основных принципах функционирования иммунной системы. Любой иммуномодулятор, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета (фагоцитоз, клеточный или гуморальный иммунитет), помимо эффекта на этот компонент иммунитета, будет в той или иной степени оказывать воздействие и на все другие компоненты иммунной системы [18].

Одним из главных показаний к применению для зарегистрированных иммуностимуляторов является их профилактическое воздействие на частоту острых инфекций дыхательных путей (ОИДП) у детей как наиболее восприимчивого контингента населения [26, 27]. Применение иммуностимуляторов распространено в ряде стран Европы и Америки и предназначено для уменьшения частоты ОИДП у детей. В ряде клинических испытаний была подтверждена полезность иммуностимуляторов в качестве вспомогательно-

го лечения и предупреждения ОИДП, несмотря на скептицизм большинства врачей.

Метаанализ 35 плацебо-контролируемых исследований с участием 4060 человек по изучению роли иммуностимуляторов (в анализ данных не вошли работы с применением индукторов интерферонов, витаминов и пищевых добавок) в предупреждении ОИДП у детей (в возрасте 6 мес — 18 лет) показал, что иммуностимуляторы снижали частоту ОИДП на 39% по сравнению с плацебо [27]. Отмечено, что иммуностимуляторы были эффективны в предупреждении повторных эпизодов ОИДП (второго или третьего), а их применение должно быть ограничено контингентом детей с доказанной высокой чувствительностью к ОИДП, которые подвергаются чрезмерным контактам по ОИДП, что обусловлено посещением дневных стационаров, дошкольных и/или школьных учреждений.

Помимо этого, согласно документу Министерства здравоохранения и социальных служб США «Глобальная стратегия по диагностике, ведению и предупреждению хронической обструктивной болезни лёгких», иммунорегуляторы (иммуностимуляторы, иммуномодуляторы) могут применяться при фармакологической терапии стабильной ХОБЛ [28]. В частности, говорится: «Исследования применения иммунорегуляторов при ХОБЛ показывают снижение тяжести и частоты обострений заболевания. Требуется проведение дополнительных исследований по изучению долговременных эффектов их применения». Таким образом, основным критерием для назначения иммуномодулятора служит клиническая картина заболевания, проявляющаяся наличием хронического инфекционно-воспалительного

Таблица 3. Классификация индукторов интерферона (Ершов Ф. И., Романцов М. Г., Петров А. Ю., 2008; приводится с сокращениями)

Химическая природа	Препарат (коммерческое название)
А. Синтетические соединения с основной интерферониндуктивной активностью	
<i>Низкомолекулярные:</i>	
Флуореноны	Амиксин
Акриданоны	Циклоферон
Олигопептиды	Аллокин
Производное имидазо (4,5-С) квинолина	Имиквимод (альдара)
<i>Полимеры (дс-РНК)</i>	Полудан
	Полигуацил
Б. Природные соединения с основной интерферониндуктивной активностью	
Полифенолы	Кагоцел, Мегосин, Саврац, Рагосин, Гозалидон
Полимеры (дс-РНК)	Ридостин, Ларифан
В. Иммуотропные препараты с вторичной интерферониндуктивной активностью	
<i>Т-миметики</i>	Тимоген, Тактивин, Гроприносин, Изопринозин, Иммунофан
<i>Иммуномодуляторы бактериального происхождения — эубиотики</i>	Лактобактерин, Биоспорин
<i>Вакциноподобные препараты</i>	Бронхомунал, Рибомунил, ИРС-19, Уроваксом
<i>Липополисахариды</i>	Пирогенал, Продигиозан
<i>Производные нуклеиновых кислот</i>	Натрия нуклеинат
<i>Препараты пурина и пиримидина</i>	Метилурацил, Пентоксил
<i>Производные бензимидазола</i>	Дибазол
<i>Производные индола</i>	Арбидол
<i>Растительные иммунокорректоры</i>	Родиола розовая, Гексал (экстракт эхинацеи)

процесса, трудно поддающегося адекватному антиинфекционному лечению [18, 26, 29].

Кроме того, иммуностимуляторы могут играть и другую важную роль, выступая в качестве адъювантов в составе вакцин (табл. 2). В частности, в составе отечественных противогриппозных вакцин «Гриппол» [30] и «Совигрипп» применяются адъюванты полиоксидоний и Совидон (сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина) [31] соответственно, а в новой вакцине против клещевого энцефалита присутствует так называемый тубулярный иммуностимулирующий комплекс, который состоит из смеси тритерпенового гликозида кукумариозида А2-2, холестерина и полярного липида моногалактозилдиацилглицерида [32]. Все это доказывает важность разработки данного направления по использованию иммуностимуляторов в качестве адъювантов для вакцин нового поколения.

Активация защитных механизмов в ответ на стимуляцию клеток врожденного иммунитета через PRR-рецепторы осуществляется за счёт индукции синтеза различных цитокинов, среди которых одними из ранних являются интерфероны I типа, оказывающие иммуномодулирующее и противовирусное действие [33]. Применение препаратов, способных стимулировать синтез эндогенных интерферонов, может расцениваться как одно из следствий проведения сигналов через PRR-рецепторы при распознавании неинфекционного «своего» и инфекционного «чужого». Однако при этом препараты данной группы могут обладать преимуществом перед применением агонистов Toll- и NOD-подобных рецепторов (и

других PRR-рецепторов) благодаря более узкому воздействию на продукцию преимущественно эндогенных интерферонов, исключая тем самым чрезмерную активацию иммунитета и системные побочные реакции.

Адекватный ответ на вирусную инфекцию может быть достигнут при применении препаратов с **бифункциональной** активностью — одновременно обладающих противовирусным и иммуномодулирующими свойствами, что может ограничить избыточную активацию Т-клеток и/или способствовать переходу на новый цитокиновый профиль, например с Th2 на Th1 у пациентов и лиц с аллергическими заболеваниями, что является оптимальным для осуществления противовирусного действия. В связи с этим в комплексной терапии среднетяжёлых и тяжёлых (осложнённых) форм гриппа А(Н1N1)pdm Минздрав России рекомендовал сочетанное применение специфических противогриппозных препаратов (ремантадин, тамифлю и др.) с интерферонами или индукторами интерферонов (ИИ) [1, 34, 35]. Препараты с разнонаправленными механизмами действия обеспечивают синергидный эффект, снижают риск формирования резистентных штаммов вирусов [5, 36].

В практической медицине с успехом используется классификация ИИ академика РАН Ф. И. Ершова (табл. 3), который более 40 лет посвятил теоретическим и прикладным аспектам применения ИИ.

Для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ используются следующие ИИ: амиксин, гроприносин, изопринозин, кагоцел, циклоферон и др. Отечественный препарат Меглюмина акридон-

цетат (Циклоферон) является высокоэффективным синтетическим индуктором синтеза эндогенных интерферонов (АТХ код: L03AX), что доказали длительные и разнообразные клинические испытания. Циклоферон (ЦФ) принадлежит к числу низкомолекулярных ИИ, классу акридонов, представляет собой порошок светло-жёлтого цвета, хорошо растворимый в воде, слегка опалесцирующий. У ЦФ не обнаружено цитотоксического действия, он проявляет противовирусную активность, выступая в качестве интерфероногена (ИФН- α раннего типа). После введения ЦФ высокий уровень синтеза ИФН- α в тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, отмечается на протяжении не менее 72 часов, тогда как в сыворотке крови нормального человека содержание высоких уровней ИФН сохраняется лишь 48 часов.

Спектр биологической активности ЦФ: противовирусный, иммуномодулирующий, противовоспалительный, анальгезирующий, антипролиферативный, противоопухолевый, радиопротективный. Циклоферон применяется в комплексной терапии различных вирусно-бактериальных и соматических заболеваний, онкологической и хирургической патологии, ВИН различного генеза.

Лекарственные формы ЦФ: 12,5% раствор для внутривенного и внутримышечного введения (в ампулах по 2 мл), таблетки по 150 мг (соль акридонуксусной кислоты и N-метил-глюкамина), покрытые кишечнорастворимой оболочкой, и 5% линимент в тубах по 5 и 30 мл.

Экспериментально показано, что ЦФ прямо или косвенно повышает в 3–10 раз, по сравнению с контролем, количество дефект-интерферирующих частиц (ДИ-частиц), не вызывающих продуктивную инфекцию [37]. Опосредованно (через систему ИФН) оказывает противовирусное действие. Активирует собственную иммунную систему, нормализует Th1/Th2 тип иммунного ответа.

Результаты исследований

Нами изучена эффективность таблеток циклоферона (тЦФ) в комплексной терапии гриппа и ОРЗ у взрослых [38]. В случае нетяжёлого течения гриппа и ОРЗ взрослому следует принимать по 2 тЦФ один раз в день по схеме: в 1-й, 2-й, 4-й, 6-й и 8-й дни лечения. На фоне тЦФ у больных продолжительность лихорадки в 1,8 раза и интоксикации в 1,4 раза была короче, чем в группе лиц на базисной терапии. Менее продолжительными оказались катаральный синдром и продолжительность болезни. Реже в 3,4 раза развивались осложнения.

Больным гриппом, осложнённым пневмонией, назначали тЦФ в период ранней реконвалес-

ценции, то есть с 8–12-го дня болезни. Если грипп или ОРЗ развивается у больного с хроническими заболеваниями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, то через 8 дней следует продолжить приём по 2 таблетки один раз в день на 11-й, 14-й, 17-й, 20-й и 23-й дни лечения. ЦФ можно применять одновременно с антибиотиками, противовирусными ХП, что снижает риск развития устойчивости микроорганизмов к препаратам. Комплексное лечение основного заболевания поможет быстрее избавиться от респираторной инфекции, избежать развития неприятных осложнений.

При лечении детей в возрасте 4–10 лет ЦФ можно назначать по 1 таблетке один раз в день по той же схеме, что и взрослому. При ВИН, ассоциированных с хроническими бактериальными и грибковыми инфекциями, принимают по 4 тЦФ в первые 5 приёмов на 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е сутки и по 2 тЦФ в следующие 5 приёмов на 11-е, 14-е, 17-е, 20-е и 23-и сутки (курс 30 таблеток). ЦФ включен в обязательный стандарт лечения при состояниях, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицитного синдрома [39, 40].

Экстренную профилактику ОРЗ и гриппа у детей проводили по следующим схемам: 1-я схема — детям 4–7 лет препарат тЦФ назначался по 150 мг на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й и 8-й день терапии (№ 5) и далее по 150 мг через 72 часа (№ 5). Итого №10 на курс, в курсовой дозе 1500 мг. 2-я схема — детям старше 7 лет по 2 тЦФ на приём по аналогичной схеме. Курсовая доза 3000 мг [41]. В группе «основной» индекс эффективности составил 10,7, а показатель защищённости — 91,0%. В группе «сравнения» — 1,1 и 8,3% соответственно ($p < 0,05$).

В многоцентровых пострегистрационных исследованиях назначали тЦФ при ОРЗ и гриппе (выборка составила более 22000 человек). Доказана высокая эффективность тЦФ как средства экстренной профилактики ОРЗ и гриппа: индекс эффективности препарата составил 2,9, показатель защиты — 62,8%. Зарегистрировано снижение заболеваемости ОРЗ более чем в 2,9 раза и прирост уровня секреторного IgA1 и IgG, нормализация показателей функции внешнего дыхания. Аллергических реакций и негативных эффектов препарата не выявлено. Переносимость препарата хорошая.

Результаты применения тЦФ сотрудниками МЧС. Схема профилактического приёма тЦФ: в 1-й день 600 мг, затем по 300 мг (2 таблетки) на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й и 20-й дни. В остальные 8 месяцев по 600 мг еженедельно. 17% спасателей, получавших тЦФ, заболели ОРЗ. Среди спасателей из группы сравнения (плацебо) 50% перенесли ОРЗ и 20% — острый бронхит. Таким

образом, при оценке клинической эффективности ЦФ у взрослых больных отмечен выраженный эффект препарата, длительность лихорадочного периода у 82% больных составила 1–3 суток, у 23 % отмечены температурные реакции $>38,6^{\circ}\text{C}$, длительность катаральных явлений и симптомов интоксикации в среднем была короче на 2–3 дня; а осложнения регистрировались в 9 раз реже, чем среди больных контрольной группы.

Схема лечения кагоцелом гриппа и ОРВИ у взрослых: по 2 таблетки 3 раза в день первые 2 дня, в последующие 2 дня по одной таблетке 3 раза в день. Длительность курса — 4 дня. Всего на курс лечения — 18 таблеток. Рациональная терапия гриппа и ОРВИ у детей: в возрасте от 3 до 6 лет — 2 дня по 1 табл. 2 раза в день и 2 дня по 1 табл. 1 раз в день (на курс 6 таблеток). Детям от 6 до 12 лет 1 табл. 3 раза в день и 2 дня по 1 табл. 2 раза в день (на курс 10 таблеток). Кагоцел эффективен даже при запоздалом начале лечения гриппа и ОРВИ — до 4-го дня от начала болезни. Отмечается хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов [42].

Для профилактики гриппа и ОРВИ у взрослых используют 7-дневные циклы: 2 дня по две таблетки 1 раз в день, далее 5 дней перерыв. Длительность профилактического курса от одной недели до нескольких месяцев, что позволило снизить заболеваемость гриппом и ОРВИ в основной группе по сравнению с контрольной в 3,4 раза, количество осложнений в 2 раза [43]. Профилактика гриппа и ОРВИ у детей от 3 лет (7-дневные циклы): 2 дня по 1 табл. 1 раз в день, 5 дней перерыв. Затем цикл повторить. Длительность профилактического курса от одной недели до нескольких месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

- Беляева Т.В., Исаков В.А., Рахманова А.Г. и др. Грипп А(H1N1) Калифорния («свиной грипп»). Клиника, диагностика, этиология. Метод рекоменд для врачей. СПб. 2009.
- Осидак Л.В., Еропкин М.Ю., Ерофеева М.К. и др. Грипп А (H1N1) 2009 в России. Тетра Medica nova 2009; 4–5: 6–9.
- Исаков В.А., Шамапова М.Г., Чепик Е.Б. и др. Современные подходы к лечению тяжелых форм гриппа. Вестник РАМН 1993; 9: 10–13.
- Говорин А.Н. Клинические и некоторые патогенетические аспекты поражения нервной системы при гриппе А/H1N1/09. Автореф. дис...канд. мед. наук. Иркутск; 2012.
- Исаков В.А. Тяжелые формы гриппа (клиника и система этапного лечения). — Автореф. дис...док. мед. наук. СПб.; 1996.
- Исаков В.А. Клинико-патогенетические аспекты тяжелого гриппа. Аллергол. и иммунол. 2002; 1: 3: 136–144.
- Волощук Л.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Клинико-лабораторная характеристика гриппа 2009–2011 гг. в Санкт-Петербурге. Инфекц бол 2011; 2: 9: 3–10.
- Исаков В.А. Терапия тяжелого гриппа. Аллергол и иммунол 2002; 1: 3: 385–389.
- Осидак Л.В., Дриневский В.П., Цыбалова Л.М. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей / Под ред Л.В.Осидак. Издание 2. СПб.: 2010.
- Ершов Ф. И. Антивирусные препараты. Справочник. Издание 2. М.: 2006.
- Исаков В.А., Коваленко А.Л., Туркин В.В., Аспель Ю.В. Применение новых иммуномодуляторов и антиоксидантных средств в терапии гриппа и ОРЗ. Руководство для врачей. СПб-В.Новгород: 2000.
- Афанасьева О.И. Клиника, иммунопатогенез и противовирусная терапия современного гриппа у детей. Автореф. дис...док. мед. наук. СПб.: 2012.
- Волощук Л.В. Оценка эффективности включения цитокинодерживающих препаратов в терапию гриппа и гриппоподобных заболеваний. Автореф. дис...канд. мед. наук. СПб.: 2012.
- Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А. Иммунотерапия: лечение и профилактика вирусных инфекций у часто и длительно болеющих взрослых и детей. Журнал для непрерывного образования врачей. Аллергол иммунол: новости, мнения, обучение. 2012; 3: 20–27.
- Principles of Immunopharmacology, 3rd revised and extended edition / Editors: F.P. Nijkamp, Michael J. Parnham, ISBN: 978-3-0346-0135-1, 2011-09-01, 760 p.
- Chapter 35. Immunosuppressants, Tolerogens, and Immunostimulants. Alan M. Krensky; William M. Bennett; Flavio Vincenti. In: Series: Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Professional; 12 edition (January 10, 2011), ISBN-10: 0071624422
- Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных заболеваний: Руководство для врачей. Лекарства и пищевые добавки. М.: 2004.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М.: 2005.

19. *Hancock R.E., Nijnik A., Philpott D.J.* Modulating immunity as a therapy for bacterial infections. *Nat Rev Microbiol.* 2012 Mar 16; 10 (4): 243—254. doi: 10.1038/nrmicro2745.
20. *Janeway C. A. Jr.* Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989; 54: Pt 1: 1—13.
21. *Akira S, Uematsu S, Takeuchi O.* Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006 Feb 24; 124: 4: 783—801.
22. Developments in Biological Standardization, Vol.77, Standardization of the Immunopharmacology of Natural and Synthetic Immunomodulators: Proceedings. Palais Des Congres, Annecy/France, May 1991, Published by Karger, Freiburg i.B., 1992. ISBN 10: 3805556195 / ISBN 13: 9783805556194
23. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014. Oslo, 2013.
24. *Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П.* Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорригирующих препаратов. *Леч врач. Открытые системы* 2010; 4: 9—13.
25. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. *Клин мед* 1996; 8: 74: 7—12.
26. *Лысенко И.М., Романцов М.Г.* Повторная респираторная заболеваемость детей. *Антибиотики химиотер* 2013; 1—2: 3—11.
27. *Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.J.L.* Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004974. DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
28. <http://www.guideline.gov/>
29. *Исаков В.А., Исаков Д.В.* Перспективы терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. *Пульмонология* 2014; 4: 118—124.
30. <http://www.grippol.ru/>
31. <http://www.vidal.ru/novosti/4736>
32. <http://i.rbc.ru/>
33. *Levy D. E., Marié I. J.* Signaling in the type I interferon antiviral innate immune response. *Nature Immunology* 8, (1 September 2007), doi:10.1038/ifn-signaling.
34. *Жданов К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В. и др.* Грипп А(H1N1)/California/04/2009: эпидемиология, клиническая картина и этиотропная терапия. *Terra Medica* 2010; 4: 3—8.
35. *Исаков В.А.* Терапия социально значимых вирусных инфекций (герпес, грипп). В кн.: Труды XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Сборник лекций для практикующих врачей. М.: 2014; 504—523.
36. *Ершов Ф. И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: 2005.
37. *Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др.* Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Дет инфекц* 2008; 3: 35—41.
38. *Исаков В.А., Романцов М.Г., Каболова И.В. и др.* Эффективность циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. *РМЖ. Болезни дыхательных путей.* 2011; 23: 1420—1425.
39. Применение меглюмина акридоацетата в комплексной терапии больных бронхиальной астмой при острых респираторных инфекциях. Метод рекоменд №5./Под редакцией А.Г.Чучалина, Ф.И.Ершоваю М.: 2012.
40. *Хаитов Р.М.* Стандарты диагностики и лечения нарушений иммунной системы. М.: 2000; 107—110.
41. *Романцов М.Г., Сологуб Т.В.* Экстренная неспецифическая профилактики и лечение гриппа и ОРВИ. Лекция для врачей. СПб.: 2008.
42. *Харламова Ф.С., Кладова О.В., Сергеева Э.М. и др.* Клиническая эффективность препарата Кагоцел при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет. *Дет инфекц* 2010; 4: 1—7.
43. *Кареткина Г.Н.* Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Леч врач* 2009; 10: 1—4.
44. *Сергиенко Е.Н. Шмелева Н.П., Германенко И.Г., Грибкова Н.В.* Грипп у детей: клинико-иммунологические особенности и новые возможности терапии. *Мед новости* 2009; 114: 1—4.
45. *Парамонова Н.С., Волкова О.А.* Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии. *Медицина* 2006; 4: 66—67.