

# ФАРМАКОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-4-14-17

## МЕТИЛГЛЮКАМИНА АКРИДОНАЦЕТАТ В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Е. Б. Касымова<sup>1</sup>, О. А. Башкина<sup>1</sup>, К. Ж. Енгибарян<sup>1</sup>, Б. А. Шамгунова<sup>1</sup>,  
Х. И. Арсанова<sup>1</sup>, А. В. Кокуев<sup>2</sup>, С. Ж. Неталиева<sup>3</sup>, В. В. Фокина<sup>4</sup>

Изучена эффективность метилглюкамина акридонацетата у детей дошкольного и школьного возраста, страдающих хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекцией. Больных рандомизировали в группы стандартной терапии ( $n = 30$ ) и стандартной терапии + метилглюкамина акридонацетат ( $n = 30$ ) внутримышечно, 10 мг/кг по схеме: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни. В результате применения метилглюкамина акридонацетата отмечена более низкая частота эпизодов острых респираторных инфекций до  $3,3 \pm 1,2$  раз в год, ( $p < 0,05$ ), что приводило к уменьшению показателей инфекционного индекса до  $1,2 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ) и индексу острой заболеваемости до  $0,2 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ), по сравнению со стандартной терапией. Кроме того, в группе метилглюкамина акридонацетата зафиксировано снижение частоты интоксикационного на 29 % ( $2,7 \pm 0,2$  сут в сравнении с  $3,8 \pm 0,4$  сут в группе 1,  $p < 0,05$ ), лимфолиферативного на 27,2 % (во группе 2 –  $8,3 \pm 0,64$  сут в сравнении с  $11,4 \pm 0,47$  сут в группе 1,  $p < 0,01$ ), артралгического на 20,6 % (в группе 2 –  $2,7 \pm 0,34$  сут против  $3,4 \pm 0,28$  сут в группе 1,  $p < 0,05$ ), кардиального на 26,4 % (в группе 2 –  $3,9 \pm 0,40$  сут в сравнении с  $5,3 \pm 0,46$  сут в группе 1,  $p < 0,05$ ), вегетовисцерального — на 37,8 % (в группе 2 –  $8,4 \pm 0,40$  сут в сравнении с  $13,5 \pm 0,35$  сут в группе 1,  $p < 0,01$ ) и гастроинтестинального синдромов — на 26,4 % (в группе 2 –  $5,3 \pm 0,52$  сут в сравнении с  $7,2 \pm 0,82$  сут в группе 1,  $p < 0,05$ ), регистрировалось более быстрое исчезновение серологических маркеров репликации вируса Эпштейна – Барр ( $p < 0,05$ ). Нежелательные явления при назначении метилглюкамина акридонацетата не отмечены. Таким образом, установлена высокая эффективность и безопасность применения метилглюкамина акридонацетата при активной форме хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции у детей.

**Ключевые слова:** дети; рецидивирующие респираторные инфекции; вирус Эпштейна – Барр; метилглюкамина акридонацетат, лечение.

Рецидивирующие респираторные инфекции — это полиэтиологичная группа вирусных и/или вирусно-бактериальных болезней, характеризующихся общими симптомами инфекционного токсикоза и преимущественным поражением слизистых оболочек дыхательных путей [8].

Значительное число респираторных заболеваний не требуют проведения серьезных лечебных мероприятий. Известно, что контакт и взаимодействие с респираторными инфекциями — необходимые условия становления иммунной системы ребенка, приобретения им иммунологического опыта, необходимого для адекватного реагирования на антигенную агрессию. Однако рецидивирующие респираторные заболевания, без-

условно, оказывают на ребенка негативное воздействие: нарушается физическое развитие, формируются очаги хронических инфекций, хроническая соматическая патология и морфофункциональные отклонения, возможен срыв адаптивных механизмов, которые, в свою очередь, воздействуя на неспецифическую резистентность, снижают иммунобиологические защитные барьеры, что обуславливает формирование новых заболеваний (“порочный круг”). По сути дела, дети с частыми респираторными заболеваниями — это иммуноскомпроментированные дети, т.е. пациенты, имеющие транзиторный (вторичный) иммунодефицит.

Кроме того, рецидивирующие респираторные инфекции требуют значительных материальных затрат, наносят серьезный экономический ущерб, связанный как непосредственно с затратами на лечение, так и с потерей трудового времени родителей.

В настоящее время интенсивно изучается роль возбудителей оппортунистических инфекций, в том числе, вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), в развитии рецидивирующих и длительно текущих инфекций. Установлено, что у детей с хронической ВЭБ-инфекцией развивается вторичное иммунодефицитное состояние (ИДС), обусловленное прямым воздействием на В- и

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.

<sup>2</sup> ГБУЗ АО Областная детская клиническая больница имени Н. Н. Силищевой, 414011, г. Астрахань, ул. Медиков, 6.

<sup>3</sup> ГБУЗ АО Областная инфекционная клиническая больница имени А. М. Ничоги, 414011, г. Астрахань, Началовское шоссе, 7.

<sup>4</sup> ГБУЗ АО Городская поликлиника № 8 им. Н. И. Пирогова, 414040, г. Астрахань, Красная набережная, 21 / ул. Раскольникова, 4.

e-mail: e\_talikova@polysan.ru

Т-лимфоциты, естественные киллерные клетки, нейтрофилы, макрофаги.

Значимость проблемы хронической ВЭБ-инфекции и индуцированного ВЭБ вторичного ИДС диктует необходимость разработки новых подходов к лечению.

Перспективным направлением повышения эффективности терапии представляется использование лекарственных средств (ЛС) с комплексной противовирусной и иммуномодулирующей активностью [2]. К ЛС, обладающим высокой иммунофармакологической активностью, широтой спектра действия и удобной схемой применения относится метилглюкамина акридоацетат (циклоферон), разработанный российской фармацевтической компанией ООО «НТФФ «ПОЛИ-САН», г. Санкт-Петербург [7].

Циклоферон — *N*-(1-дезоксиде-*D*-глюцитол-1-ил)-*N*-метил-аммоний-10-метил-карбоксилат акридона. Принадлежит к числу низкомолекулярных индукторов интерферонов, к классу акридонов, представляет собой порошок светло-желтого цвета, хорошо растворимый в воде, слегка опалесцирующий. Обладает низкой токсичностью, не метаболизируется в печени, не оказывает аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия и не кумулирует в организме. Обладает прямым противовирусным действием, подавляя репродукцию вируса на ранних сроках (1 – 5 сут) инфекционного процесса, снижая инфекционность вирусного потомства, приводя к образованию дефектных вирусных частиц.

Циклоферон — эффективное ЛС, применяемое для лечения и профилактики широкого спектра вирусных заболеваний, для предупреждения рецидивов и коррекции иммунной системы [1, 2, 7].

Он совместим и хорошо взаимодействует со всеми ЛС, которые традиционно применяются при лечении респираторных вирусных инфекций. Эти свойства позволили циклоферону быстро завоевать достойное место в ряду наиболее значимых ЛС [1].

Проведенный обзор отечественных публикаций, посвященных исследованию эффективности циклоферона, показывает значительное расширение сфер его применения. В PubMed опубликовано около 200 экспериментальных, клинических и научных статей. В 5 руководствах проанализирована эффективность препарата и его безопасность. Циклоферон входит в перечень ЖНВЛС Российской Федерации, а также в стандарты лечения многих инфекционных заболеваний, как у взрослых, так и у детей.

По мнению О. И. Киселева и соавт. (2003), при лечении респираторных вирусных инфекций практика последовательного применения противовирусных ЛС и индуктора интерферона (циклоферона) является наиболее эффективной. В острый период вирусной инфекции необходимо применять прямые ингибиторы репликации, снижая вирусную нагрузку, а после купирования острых явлений и вирусемии возможно применение индукторов интерферона для стимуляции иммунитета. С

учетом важного свойства циклоферона в отношении быстрой (2 ч) индукции интерферона позволительно использование его в острую фазу инфекции [3].

Применяя циклоферон для профилактики ОРВИ и гриппа, отметили снижение интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей, цитопротективный эффект в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух, снижение степени деструкции плоского и цилиндрического эпителия, повышение содержания лизоцима, увеличение уровня s-IgA в слюне, при этом защитное действие препарата сохранялось в течение 6 месяцев [4]. Циклоферон сокращает лихорадочный период, интоксикацию, длительность катарального симптома, минимизирует бронхиальную обструкцию. Улучшение клинических проявлений происходит на фоне усиления макрофагальной активности, активации синтеза интерферона (в 1,5 – 1,9 раза), снижения уровня фактора некроза опухоли, нарастания концентрации иммуноглобулина А, включая и секреторного его компонента у 67 – 87 % пациентов [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности метилглюкамина акридоацетата в сочетании со стандартной терапией у детей дошкольного и школьного возраста, страдающих хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекцией.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдательное исследование проводили в 2016 — марте 2018 гг. на базе ГБУЗ АО Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги и амбулаторных поликлиник г. Астрахани. При проведении исследования были учтены все законодательные и этические требования.

В исследовании участвовали дети в возрасте от 4 до 8 лет (включительно). Клиническими критериями активности хронической ВЭБ-инфекции считали наличие у больного интоксикационного, лимфопролиферативного синдромов и полиорганной патологии, лабораторными маркерами — обнаружение антител классов IgM к VCA-, IgG к EA-, и IgG к EBNA-антигенам ВЭБ.

Критерии включения:

- дети из категории ЧБД в возрасте от 4 до 8 лет (включительно);
- наличие у детей подтвержденной активной хронической ВЭБ-инфекции;
- наличие информированного согласия родителей на участие их ребенка в исследовании.

Критерии исключения:

- другие рецидивирующие вирусные инфекции;
- бактериальные инфекции;
- необходимость включения антибактериальных препаратов;
- отказ родителей принимать участие в исследовании.

Критерии эффективности лечения:

Протокол исследования включал клиническое и серологическое обследование до начала лечения и через 3 мес после лечения. Катамнестическое наблюдение осуществляли в течение 12 мес. Клиническое обследование включало изучение медицинской документации и оценку объективного статуса. Инфекционный индекс (ИИ) и индекс острой заболеваемости (ИОЗ) вычисляли по следующим формулам:

ИИ = сумма эпизодов ОРИ в год/возраст ребенка (годы);

ИОЗ = сумма эпизодов ОРИ/число месяцев наблюдения.

В качестве основного критерия эффективности рассматривали снижение частоты эпизодов ОРИ в группе 1, по сравнению с группой 2. Дополнительными критериями эффективности служили уменьшение выраженности интоксикационного, лимфопролиферативного синдромов и полиорганной патологии, которые оценивали при клиническом обследовании пациентов.

Проводили определение специфических антител классов IgM и IgG к раннему (EA), капсидному (VCA) и ядерному (EBNA-1) антигенам вируса Эпштейна — Барр наборами реагентов фирмы “Вектор-Бест”, г. Новосибирск.

Коэффициент позитивности (КП) IgG вычисляли по формуле:

$$\text{КП} = \text{ОП}_{\text{сыв}} / \text{ОП}_{\text{контр}}$$

где ОП<sub>сыв</sub> — оптическая плотность лунки с сывороткой крови; ОП<sub>контр</sub> — оптическая плотность контрольной лунки.

Метилглюкамина акридонатацетат применяли в виде внутримышечных инъекций в дозе 10 мг/кг на одно введение по схеме: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни, согласно инструкции по применению.

Для обработки полученных данных использовали пакеты программ Microsoft Excel 2016, IBM SPSS Statistics v.26. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , т.е. различие считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследовании участвовало 60 детей (38 мальчиков и 22 девочки). Методом случайно-выборочного распределения обследуемых разделили на две сопоставимые группы:

- группа 1 – 30 детей, которые получали базисную терапию (деконгестанты, антисептики, муколитики и отхаркивающие средства);
- группа 2 – 30 детей, которые кроме базисной терапии получали метилглюкамина акридонатацетат согласно схеме применения.

Проведенный анализ показал, что включение в комплексную терапию метилглюкамина акридонатацетата

способствовало уменьшению длительности основных проявлений ВЭБ-инфекции. Так, в группе 2 отмечена более выраженная тенденция к сокращению периода лихорадки —  $1,6 \pm 0,2$  сут в сравнении с  $2,5 \pm 0,5$  сут в группе 1 ( $p < 0,05$ ); длительности синдрома интоксикации —  $2,7 \pm 0,2$  сут в сравнении с  $3,8 \pm 0,4$  сут в группе 1 ( $p < 0,05$ ). Назначение метилглюкамина акридонатацетата приводило к сокращению длительности заложенности носа (в группе 2 —  $4,2 \pm 0,3$  дня в сравнении с  $5,4 \pm 0,4$  сут в группе 1,  $p < 0,05$ ) и ринореи (в группе 2 —  $3,1 \pm 0,3$  сут в сравнении с  $3,9 \pm 0,4$  сут в группе 1,  $p < 0,05$ ). Наблюдалось также достоверное снижение продолжительности гиперемии зева (в группе 2 —  $3,3 \pm 0,2$  сут в сравнении с  $4,9 \pm 0,4$  в группе 1,  $p < 0,05$ ), увеличения и болезненности периферических лимфатических узлов (в группе 2 —  $8,3 \pm 0,64$  сут в сравнении с  $11,4 \pm 0,47$  сут в группе 1,  $p < 0,01$ ). Гепатомегалия купировалась быстрее в группе 2 —  $7,2 \pm 0,82$  сут в сравнении с  $12,4 \pm 0,78$  сут в группе 1,  $p < 0,01$ . Спленомегалия разрешилась быстрее в группе 2 —  $4,9 \pm 0,63$  сут в сравнении с  $5,6 \pm 0,64$  в группе 1,  $p < 0,05$ .

В группе детей, получавших метилглюкамина акридонатацетат, реже сохранялся артралгический синдром (в группе 2 —  $2,7 \pm 0,34$  в сравнении с  $3,4 \pm 0,28$  в группе 1,  $p < 0,05$ ), кардиальный синдром (в группе 2 —  $3,9 \pm 0,40$  сут в сравнении с  $5,3 \pm 0,46$  сут в группе 1,  $p < 0,05$ ), вегетовисцеральный синдром (в группе 2 —  $8,4 \pm 0,40$  сут в сравнении с  $13,5 \pm 0,35$  сут в группе 1,  $p < 0,01$ ) и гастроинтестинальный синдром (в группе 2 —  $5,3 \pm 0,52$  сут в сравнении с  $7,2 \pm 0,82$  сут в группе 1,  $p < 0,05$ ). Кроме того, среди детей группы 2, получавших метилглюкамина акридонатацетат, не было зарегистрировано ни одного случая осложненного течения ВЭБ-инфекции, в то время как у 3 пациентов из группы 1 в связи с присоединением бактериальной инфекции потребовалось назначение антибиотиков.

Результаты серологического обследования показали, что частота выявления серологических маркеров активности ВЭБ-инфекции в обеих группах до начала лечения была сопоставимой. Антитела класса IgM к VCA-антигену и IgG к EBNA-антигену ВЭБ обнаружены у всех детей исследуемых групп (КП в группе 1 —  $7,2 \pm 1,3$  ед. и КП в группе 2 —  $7,7 \pm 1,2$  ед.,  $p < 0,05$ ), антитела класса IgG к EA-антигену вируса — более чем у 90 % пациентов.

Через 3 мес у детей группы 2 отмечено уменьшение частоты выявления маркеров активности ВЭБ — антитела класса IgM к VCA обнаруживались у 36,6 %, IgG к EA-антигенам вируса — у 53,3 % пациентов. Кроме того, у детей этой группы происходило снижение индекса КП IgG к EBNA-антигену ВЭБ до  $3,4 \pm 0,6$  ед. ( $p < 0,05$ ). На фоне стандартной терапии было отмечено снижение только частоты обнаружения IgM к VCA-антигену ВЭБ (у 50 %), тогда как значения КП

IgG к EBNA-антигену ВЭБ практически не изменились ( $6,9 \pm 1,2$  ед.,  $p > 0,05$ ).

Анализ 12 мес наблюдения за показателями заболеваемости показал, что у детей, получавших метилглюкамина акридонат, средняя частота эпизодов ОРИ снизилась до  $3,3 \pm 1,2$  раз в год ( $p < 0,05$ ), что приводило к уменьшению показателей ИИ (до  $1,2 \pm 0,2$ ,  $p < 0,05$ ) и ИОЗ (до  $0,2 \pm 0,2$ ,  $p < 0,05$ ). Продолжительность эпизодов ОРИ уменьшилась до  $5,7 \pm 1,2$  сут,  $p < 0,05$ . У детей, получавших только стандартное лечение, частота эпизодов ОРИ снизилась до  $5,7 \pm 3,4$  раз в год,  $p < 0,05$ . Наблюдалось снижение показателей ИИ — до  $1,4 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ), ИОЗ — до  $0,6 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ) и продолжительности эпизодов ОРИ — до  $9,1 \pm 3,2$  сут ( $p < 0,05$ ).

Результаты представленного исследования во многом подтверждают ранее опубликованные данные, демонстрирующие высокую эффективность метилглюкамина акридоната при лечении активной хронической Эпштейна — Барр вирусной инфекции. Комплексная противовирусная и иммуномодулирующая активность данного ЛС уменьшает частоту ОРИ, выраженность лимфопролиферативного, артралгического, кардиального, вегетовисцерального и гастроинтестинального синдромов.

Высокая эффективность и безопасность препарата позволяют рекомендовать его включение в протокол лечения ЧБД с активной формой хронической ВЭБ-инфекции. Необходимо отметить, что на введе-

ние препарата метилглюкамина акридоната не отмечено ни одного случая побочных эффектов, все пациенты получали лечение в полном объеме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения метилглюкамина акридоната при активной форме хронической Эпштейна — Барр вирусной инфекции у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Д. Бажанова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(7), 40 – 44 (2012).
2. Д. В. Исаков, В. А. Исаков, *Клиническая медицина*, **93**(9), 46 – 51 (2015).
3. О. И. Киселев (ред.), *Противовирусные химиопрепараты. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции*, Санкт-Петербург (2003).
4. Е. И. Кондратьева, Т. В. Шемякина, Е. В. Голикова, *Педиатрия*, № 2, 76 – 80 (2007).
5. Е. Г. Королева, Л. В. Осидак, *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова*, № 4, 38 – 43 (2007).
6. Л. Б. Лазебник, А. А. Машарова, Д. С. Бордин и др., *Терапевтический архив*, **83**(1), 45 – 50 (2011).
7. *Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста: Сб. науч. ст.*, под ред. М. Г. Романцова, Т. В. Сологуб, Москва (2006).
8. В. Ф. Учайкин, *Педиатрия*, № 1, 127 – 132 (2009).

Поступила 03.02.22

## EFFICIENCY OF METHYLGLUCAMINE ACRIDONACETATE IN THERAPY OF RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

E. B. Kasymova<sup>1\*</sup>, O. A. Bashkina<sup>1</sup>, K. Zh. Yengibaryan<sup>1</sup>, B. A. Shamgunova<sup>1</sup>, Kh. I. Arsanova<sup>1</sup>, A. V. Kokuev<sup>2</sup>, S. Zh. Netalieva<sup>3</sup>, and V. V. Fokina<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Bakinskaya 121, Astrakhan, 414000 Russia

<sup>2</sup> N.N. Selisheva Regional Children's Clinical Hospital, ul. Medikov 6, Astrakhan, 414011 Russia

<sup>3</sup> A.M. Nichogi Regional Infectious Clinical Hospital, Nachalovskoe shosse 7, Astrakhan, 414011 Russia

<sup>4</sup> N.I. Pirogov Municipal Polyclinic No. 8, Krasnaya nab. 21/ul. Raskolnikova 4, Astrakhan, 414040 Russia

\* e-mail: e.talikova@polysan.ru

The effectiveness of using methylglucamine acridone acetate in the clinical practice in children of preschool and school age suffering from chronic Epstein–Barr virus infection was studied. Patients were randomized into groups of standard therapy ( $n = 30$ ) and standard therapy + methylglucamine acridone acetate ( $n = 30$ ) injected intramuscularly at a rate of 10 mg/kg of body weight per single administration according to the scheme: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17th, 20th, and 23rd day. The administration of methylglucamine acridone acetate resulted in lower frequency of acute respiratory infection episodes (by up to  $3.3 \pm 1.2$  times a year,  $p < 0.05$ ), which led to decrease in the infection index (up to  $1.2 \pm 0.2$ ,  $p < 0.05$ ) and acute morbidity index (up to  $0.2 \pm 0.2$ ,  $p < 0.05$ ) as compared with standard therapy. In addition, in the group of methylglucamine acridone acetate, a decrease in the frequency of intoxication by 29% ( $2.7 \pm 0.2$  days versus  $3.8 \pm 0.4$  days in the 1st group,  $p < 0.05$ ), lymphoproliferative by 27.2% (in the 2nd group  $8.3 \pm 0.64$  days versus  $11.4 \pm 0.47$  days in the 1st group,  $p < 0.01$ ), arthralgic by 20.6% (in the 2nd group  $2.7 \pm 0.34$  versus  $3.4 \pm 0.28$  in group 1,  $p < 0.05$ ), cardiac by 26.4% (in group 2  $2 \pm 3.9 \pm 0.40$  days versus  $5.3 \pm 0.46$  days in group 1,  $p < 0.05$ ), vegetative-visceral by 37.8% (in group 2,  $8.4 \pm 0.40$  days versus  $13.5 \pm 0.35$  days in the 1st group,  $p < 0.01$ ) and gastrointestinal syndromes – by 26.4% (in the 2nd group –  $5.3 \pm 0.52$  days compared to  $7.2 \pm 0.82$  days in the 1st group,  $p < 0.05$ ), more rapid disappearance of serological markers of Epstein - Barr virus replication was recorded. No adverse events in the appointment of methylglucamine acridone acetate were noted. Thus, high efficacy and safety of the use of methylglucamine acridone acetate in treatment of the active form of chronic Epstein–Barr virus infection in children has been established.

**Keywords:** children; recurrent respiratory infections; Epstein–Barr virus; methylglucamine acridone acetate; therapy.