

## Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей

Л.А. Харитоновна, О.Е. Исрафилова

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, Москва, Россия

## Experience of cycloferon therapy in the complex therapy of recurrent respiratory infections in children

L.A. Kharitonova, O.E. Israfilova

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Представлены материалы по использованию противовирусных и иммуностимулирующих препаратов для лечения инфекционных процессов вирусной этиологии. Показаны возможности применения циклоферона у детей с рекуррентными инфекциями. Патогенетически обосновано назначение в качестве этиотропной и иммуномодулирующей терапии у часто болеющих детей неспецифических иммуномодуляторов местного (деринат) и системного (циклоферон) действия. Представлены результаты собственных исследований по изучению эффективности указанных препаратов у детей с различным состоянием лимфоидного кольца и осложненным течением острой респираторной инфекции. Показано, что частота острых респираторных инфекций у детей зависит от возраста ребенка, иммунного статуса и не зависит от состояния лимфоэпителиального глоточного кольца.

**Ключевые слова:** дети, рекуррентные инфекции, иммуномодуляторы, стимуляторы интерферона, деринат, циклоферон.

**Для цитирования:** Харитоновна Л.А., Исрафилова О.Е. Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 98–104. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–98–104

The article contains materials on the use of antiviral and immune stimulating drugs for treatment of infectious processes of viral aetiology. The potential of using Cycloferon in children with recurrent infections are shown. Prescription of nonspecific immune modulators of the topical (derinat) and systemic (cycloferon) effect as etiotropic and immune modulating therapy for sickly children was justified from the pathogenetical point of view. The findings of our studies on the efficacy of the latter in children with different states of the pharyngeal lymphoid ring and complicated course of acute respiratory infection are presented. It is shown that the frequency of acute respiratory infections in children depends on the child's age, immune status, and not on the state of the pharyngeal lymphoid ring.

**Key words:** children, recurrent infections, immune modulators, interferon stimulants, derinat, cycloferon.

**For citation:** Kharitonova L.A., Israfilova O.E. Experience of cycloferon therapy in the complex therapy of recurrent respiratory infections in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 98–104 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–98–104

Частые острые респираторные инфекции (ОРИ) до сих пор занимают ведущее место в структуре детской заболеваемости и являются одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии [1]. На протяжении последних 20 лет наиболее часто обсуждаются различные аспекты патогенеза, клинической картины и диагностики рекуррентных респираторных инфекций в группе детей, которых в отечественной педиатрической практике принято называть часто болеющими. Согласно концепции, сформированной в СССР в 80-х годах прошлого столетия [1], группу часто болеющих составляют дети с частыми респираторными заболеваниями вслед-

ствие транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма, не имеющие стойких органических нарушений в них.

Такой подход позволяет избежать диагностических ошибок, когда под «маской» часто болеющих детей встречаются пациенты с бронхиальной астмой, хроническими заболеваниями рото- и носоглотки, пороками развития бронхолегочной системы, первичными иммунодефицитами, мукоцилиарной недостаточностью, различными ферментопатиями (дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина) и др. [2]. В отечественной педиатрии на основе определения ВОЗ (1980), базирующегося на кратности эпизодов ОРИ в год у детей, стойко сохраняется количественный подход, верифицирующий контингент часто болеющих детей по частоте этих эпизодов в год. Максимальная заболеваемость ОРИ среди детей отмечается в возрасте от 6 мес до 6 лет и составляет от 4 до 8 заболеваний в год. Среди школьников заболеваемость снижается до 2–5 случаев в год, а среди взрослых не превышает 2–4 случаев на протяжении года. Это всеобщая

© Харитоновна Л.А., Исрафилова О.Е., 2018

Адрес для корреспонденции: Харитоновна Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2298-7427

Исрафилова Ольга Евгеньевна — аспирант кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 10000-0002-1376-1218

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

закономерность, и она прослеживается у детей во всех странах мира независимо от уровня их экономического развития. За последнее время заболеваемость ОРИ у детей до 17 лет продолжает находиться в районе 20 млн с преобладанием в группе детей до 14 лет [1, 2]. Частота развития осложнений у детей 0–4 лет в 1,7 раза выше, чем у детей в возрасте 5–14 лет. Подобная тенденция сохраняется и по данным 2017 г. [1, 2].

Стратегия лекарственной терапии респираторных заболеваний традиционно ориентирована на использование всего арсенала современных препаратов, в первую очередь этиотропных. В настоящее время выделяются группы препаратов: противовирусные (этиотропные), иммуностимулирующие (патогенетические) и иммуностимуляторы с противовирусным эффектом.

При назначении противовирусных препаратов зачастую предпочтение отдают средствам, избирательно подавляющим репродукцию вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма, однако использование этиотропных химиопрепаратов имеет ряд ограничений [3]. Так, применение препаратов адамантанового ряда (амантадин, ремантадин) ограничено в связи с их избирательной активностью в отношении вируса гриппа А, наличием ряда побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы, появлением резистентных штаммов вируса гриппа А, а также перекрестной резистентности [3, 4]. Ингибиторы нейраминидазы — занамивир и озельтамивир (тамифлю), а также арбидол избирательно подавляют вирусы гриппа типов А и В, не оказывая влияния на репродукцию других этиологических агентов ОРИ, имеют высокую стоимость. Их прием может сопровождаться побочными эффектами (раздражение носоглотки при применении занамивира, появление тошноты и рвоты при приеме озельтамивира), формированием штаммов вирусов гриппа А и В со сниженной чувствительностью или резистентных к ним [3, 4]. Кроме того, они эффективны лишь в первые 24–48 ч от начала заболевания.

При лечении вирусных инфекций широко используются препараты интерфероновой группы. Их действие реализуется на уровне инфицированных клеток, в результате чего предотвращается дальнейшая генерализация инфекции. Однако далеко не всегда исход может быть быстрым и способности интерферона ингибировать репликацию вируса зачастую недостаточно для подавления инфекционного процесса. Так бывает при массивном заражении, сниженной сопротивляемости организма, дефектности систем интерферона и других звеньев иммунитета. В результате возникает повторная ОРИ, сопровождающаяся продукцией каскада ранних цитокинов (естественные киллеры, фактор некроза опухоли), активацией CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> Т-клеток с последующим развитием специфического Т- и В-клеточного опосредованного

иммунитета, что и отмечалось у части обследованных нами детей [3–5].

Полноценной заменой экзогенного интерферона стали препараты, способные «включать» синтез собственного эндогенного интерферона, — индукторы интерферонов. Помимо этиотропного действия, эти лекарственные средства обладают выраженной иммуномодулирующей активностью, что позволяет отнести их к бифункциональным препаратам. Индукторы интерферонов обладают способностью активировать макрофаги, цитотоксические клетки, Т- и В-лимфоциты и естественные киллеры. Формируют стойкую резистентность организма к вирусам в течение длительного времени после их выведения. Синергетический эффект этих препаратов с интерферонами позволяет включать их в комплексную терапию ОРИ у часто болеющих детей [7].

В отличие от рекомбинантных интерферонов индукторы интерферонов не обладают антигенностью. Синтез интерферонов при введении индукторов сбалансирован и контролируется организмом. Наиболее широкое применение в настоящее время получил Циклоферон® (ООО «НТФФ "ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург) — отечественный синтетический низкомолекулярный препарат, стимулирующий синтез интерферона-альфа, бета и гамма [8]. Циклоферон представляет соль акридонуксусной кислоты (N-метил-глюкаминная соль). Препарат действует в первую очередь на иммунокомпетентные клетки [9]. Интерферон в организме синтезируется макрофагами, В-лимфоцитами, нейтрофилами [10]. Акридонуксусная кислота вызывает дозозависимое специфическое ингибирование внутриклеточного фермента цАМФ-фосфодиэстеразы, что повышает чувствительность клетки к антигенному и митогенному воздействию, снижает интенсивность воспалительных процессов [11–13]. Обладает противовирусной активностью в отношении широкого спектра возбудителей ОРИ, в том числе ортомиксовирусов (вирусов гриппа А и В, а также штаммов, устойчивых к ремантадину, озельтамивиру и другим химиопрепаратам, а также к вирусам птичьего гриппа), парамиксовирусов, аденовирусов, коронавирусов и др. [12, 13].

Ингибирующее влияние препарата проявляется на ранних сроках (1–5-е сутки) инфицирования. При вторичных иммунодефицитах циклоферон приводит к существенным изменениям в составе субпопуляций лимфоцитов: повышается исходно сниженное относительное и абсолютное число общих Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), иммунорегуляторного индекса и естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>); снижается количество CD8<sup>+</sup> и CD72<sup>+</sup> лимфоцитов. Кроме того, происходит повышение уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) при одновременном снижении уровня иммуноглобулина Е (IgE), нормализуется стимулированный иммунный ответ [14]. Препарат сочетается с симптоматическими лекар-

ственными средствами, вакцинами, химиопрепаратами, интерферонами, усиливая действие последних и уменьшая побочные эффекты от их применения. Циклоферон входит в Федеральный стандарт лечения больных гриппом, включая грипп, идентифицированный как грипп птиц (приказ МЗ РФ № 460 от 07.06.06), а также в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (Распоряжение Правительства РФ № 376-р от 29.03.07). Таким образом, циклоферон является патогенетически обоснованным лекарственным препаратом при лечении рекуррентных инфекций у детей.

Известно, что респираторные вирусы обладают эпителиотропностью к слизистой оболочке гортани, трахеи и бронхов. Первым барьером на пути вируса является полость носа. Вирус размножается в клетках однослойного многоядного эпителия. Репликация вируса гриппа в эпителии дыхательных путей проходит быстро, что объясняет непродолжительность инкубационного периода. Уже в этом периоде выявляется вирусемия, которая может продолжаться около 2 нед. Именно в верхних отделах респираторного тракта после ингаляционной антигенной стимуляции запускаются локальные защитные реакции. Для обозначения связи между этими реакциями предложен термин «местный иммунитет слизистых оболочек» или «мукозальный иммунитет» [5]. Следовательно, с целью коррекции функционального потенциала мукозальной защиты верхних дыхательных путей необходимо использовать препараты местного действия [15].

Одним из таких лекарственных средств является отечественный природный иммуномодулятор — деринат (ЗАО ФП «Техномедсервис»). Деринат — натриевая соль нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты, обладает иммуномодулирующим, регенераторным и противовоспалительным свойствами. Стимулирует фагоцитоз, Т- и В-звенья иммунной системы. Оказывает выраженное противовоспалительное действие, уменьшает образование токсинов, способствует элиминации возбудителя инфекции на первом этапе его внедрения [15, 16]. Высокая степень безопасности дерината подтверждена многочисленными результатами доклинического изучения [4]. Доказана его безвредность как профилактического средства у 100% здоровых людей. Показано в эксперименте на животных, что даже в дозе 1000 мг/кг деринат не вызывает их гибели.

Существует мнение, что восприимчивость к респираторным инфекциям не только обусловлена снижением иммунной резистентности организма, но и приводит к срыву компенсаторно-адаптивных механизмов, нарушению физического и нервно-психического развития ребенка, его социальной дезадаптации, формированию хронической патологии органов дыхания. Подтверждением такого предположения является рост хронических заболеваний ЛОР-органов до 42–58% у детей с рекуррентными инфекциями [16].

По мнению многих авторов, осложненное течение ОРИ, а также сама по себе частота рекуррентных инфекций респираторного тракта определяются наличием или отсутствием у ребенка хронических очагов инфекции — хронического аденоидита, хронического тонзиллита [17]. В связи с этим представляет интерес изучение эффективности сочетанного применения индукторов интерферонов общего и местного действия у детей с различным состоянием лимфоузлов.

**Цель исследования:** оптимизация этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей с рекуррентными инфекциями дыхательных путей с помощью включения в терапию низкомолекулярного индуктора интерферона — меглюминакредонацетата — циклоферон и 0,25% раствора для наружного и местного применения натриевой соли нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты — деринат.

### Характеристика детей и методы исследования

Для оценки эффективности этиотропной и иммуномодулирующей терапии на фоне базисной терапии проведено лечение индукторами интерферона 124 детей в возрасте от рождения до 15 лет с различным состоянием лимфоэпителиального глоточного кольца. Первую группу составили 57 детей с благоприятным состоянием лимфоэпителиального глоточного кольца; 2-ю группу — 67 детей с хроническими заболеваниями рото- и носоглотки. Из них местное лечение деринатом получили 53 (30 и 23 соответственно) ребенка, лечение циклофероном — 37 (13 и 24 соответственно) детей, сочетанную терапию деринат + циклоферон — 34 (14 и 20 соответственно) ребенка. Лечение осуществлялось согласно инструкции к препаратам.

У всех детей были исследованы показатели интерферонов (сывороточный, спонтанный, альфа и гамма) и иммунного статуса (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, ЕК-Т, CD25, CD56, CD95, С3, С4, IgA, IgM, IgG, IgE, ЦИК, НСТ-тест, НСТ-стим, рассчитывались индексы Лейк/Т-лимф, CD4/CD8) до и через 1 мес после лечения. Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета «Statistica 6.0». Различия среднеарифметических величин считали достоверными при  $p < 0,05$ . При проведении корреляционного анализа рассчитывали соответствующие коэффициенты, достоверными считали результаты при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Как представлено в табл. 1, при включении в терапию дерината имела место тенденция к снижению частоты ОРИ, однако различия были недостоверными. Такие результаты можно объяснить, с одной стороны, высокой вирулентностью рекуррентных инфекций, массивной инвазией в организованных коллективах, с другой — высокой скоростью распространения инфекции (2–3 ч). В этих условиях местное применение дерината не обеспечивает полную элиминацию

возбудителя. Следовательно, подключение к терапии ОРИ индукторов интерферона с системным действием является необходимым.

Лечение с применением циклоферона, напротив, привело к достоверному снижению частоты ОРИ в обеих группах детей. Незначительное снижение эффективности препарата у детей с хроническими заболеваниями носоглотки можно объяснить наличием у этих детей вирусно-бактериальных ассоциаций *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Наиболее значимых различий удалось добиться при комбинированной терапии как во всех возрастных периодах, так и в зависимости от состояния лимфоэпителиального глоточного кольца. Это обусловлено синергетическим эффектом индуктора интерферонов, где деринат обеспечивает первичный иммунный ответ, а циклоферон активизирует (кроме клеточного звена) В-лимфоциты, которые у детей с хроническими заболеваниями носо- и ротоглотки переключают выработку иммуноглобулинов с IgM на IgG с формированием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с бактериальными и вирусными антигенами у детей с хроническими заболеваниями носо- и ротоглотки.

С другой стороны, выработка собственных (эндогенных) интерферонов является процессом индуцированным и с момента индукции вирусом до начала продукции интерферонов в организме ребенка проходит 6–8 ч. К этому времени каскад патофизиологических реакций достигает третьей стадии развития ОРИ. Возникает цитокиновый дефицит, что и определяет тяжесть течения рекуррентных инфекций.

При ежедневном введении циклоферона в сочетании с деринатом создаются условия для активации клетками-мишенями макрофагов, что способствует восстановлению функции фагоцитоза, интерферонов-альфа и гамма, а затем активация В-лимфоцитов приводит к более раннему купированию симптомов.

Изучение показателей интерфероновой статусы у наблюдавшихся детей подтвердило высказанные предположения (табл.2.). Анализ полученных данных показал, что практически у всех 114 (91,4%) наблюдавшихся детей произошла нормализация показателей интерфероновой статусы как на монотерапии, так и при сочетании иммуномодуляторов, что указывает на высокую противовоспалительную эффективность дерината и циклоферона. Однако более эффективной оказалась монотерапия циклофероном, а максимальный ответ выработки всех классов интерферонов был достигнут на фоне комбинированной терапии деринат+циклоферон. Динамика показателей не зависела от состояния лимфоэпителиального глоточного кольца. Это свидетельствует в пользу того, что изменения интерфероновой статусы при рекуррентных инфекциях у детей носят вторичный характер. Динамика показателей иммунного статусы на фоне терапии иммуномодуляторами представлена в табл.3.

Как видно из табл. 3, на фоне монотерапии как деринатом, так и циклофероном нормализовались показатели клеточного звена иммунного ответа, а также IgM- и IgA- факторы первичного иммунного ответа. Показатели В-лимфоцитов, ЦИК, IgG достигали референтных значений только при назначении комбинированной терапии циклофероном и деринатом.

Таблица 1. Частота заболеваний ОРИ у наблюдавшихся детей до и после лечения иммуномодуляторами в зависимости от возраста ( $M \pm m$ ,  $n=124$ )

Table 1. The incidence of acute respiratory infections in children before and after the treatment with immunomodulators, depending on the age ( $M \pm m$ ,  $n=124$ )

Возраст	Деринат		Циклоферон		Деринат+циклоферон	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<b>1-я группа</b>						
13–24 мес	4,86±1,84	3,0±1,13				
25–36 мес	4,61±1,09	2,94±0,69*	8,0±1,56	2,94±0,69	6,33±3,66*	1,92±0,69
4–7 лет	6,09±1,84	3,36±1,01*	6,57±1,98	2,14±0,65	6,67±2,72*	1,14±0,65
8–12 лет	8,0±1,01	2,0±0,0*	6,25±3,13	2,50±1,25	4,4±0,2	2,50±1,25
13–15 лет	4,0±1	5,0±2,31	00±00	00±00	3,6 ± 0,1	00±00
<b>2-я группа</b>						
13–24 мес	4,23±1,32	4,0±0				
25–36 мес	5,25±1,24	1,50±0,4*	8,9±3,20	5,6±2,32	4,1±0,5*	1,8±0,3
4–7 лет	6,56±1,97	3,33±1,00*	6,50±1,53	1,89±0,44	5,17±2,11*	2,83±1,16
8–12 лет	2,0±0	1,0±0*	6,13±2,17	3,0±1,06*	6,33±4,23*	3,0±1,73
13–15 лет	5,65±2,0	2,0±0*	14,2±3,43	2,0±0,00*	3,8±0,03*	2,0±0,3

Примечание. \* $p<0,02$  достоверные различия до и после лечения.



Тенденции сохранялись в обеих исследуемых группах. Достоверных различий между показателями не выявлено. Это подтвердило вышеизложенное предположение, что состояние иммунного статуса у детей с рекуррентными инфекциями носит вторичный характер и не зависит от состояния лимфоэпителиального глоточного кольца (табл.4.).

Как видно из табл. 4, эффективность лечения циклофероном в целом была выше, чем при монотерапии деринатом, однако максимальной эффективности удалось достичь у детей 1-й группы. У детей 2-й группы более эффективной была схема комбинированной терапии. Обращало на себя внимание, что при монотерапии деринатом купировались вос-

**Таблица 2. Показатели интерферонов статуса (в ЕД) в зависимости от возраста у часто болеющих детей на фоне лечения деринатом и циклофероном ( $M \pm m$ )**

**Table 2. The interferon status in the sickly children on the background of the derinat and cycloferon treatment, depending on the age ( $M \pm m$ )**

Интерферон	Деринат (n=53)	Циклоферон (n=37)	Деринат+ циклоферон (n=34)	Референтные значения
Сывороточный до лечения после лечения	1,0±0,34* 4,0±0,43	1,4 ± 0,54* 4,4 ± 0,54	1,33 ± 2,4* 6,33 ± 1,4	2–8
Спонтанный до лечения после лечения	0,8±0,11 1,1±0,8	0,8 ± 0,02 0,8 ± 0,2	0,1 ± 0,05 1,90 ± 0,1	0–2
Альфа до лечения после лечения	220,0 ± 80,0* 340,0 ± 80,0	223,5 ± 0,83* 434,5 ± 0,86	216,67±23,3* 526,67±93,3	320–640
Гамма до лечения после лечения	36,0±12,0* 55,0± 80,0	25,2 ± 1,83* 95,2 ± 1,83	13,33 ± 2,7* 111,0 ± 2,7	64–128

Примечание. \*  $p < 0,05$  по отношению к референтным значениям.

**Таблица 3. Показатели иммунного статуса у часто болеющих детей до и после терапии деринатом и циклофероном ( $M \pm m$ )**

Показатель	Деринат		Циклоферон		Деринат+циклоферон		Референтные значения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
CD3, абс.	2,76±0,75	2,06±0,05	0,63±0,03*	1,50±0,45	0,50±0,05*	2,1±0,05	0,9–2,2
CD4 абс.	0,12±0,06	1,02±0,36	0,25±0,10	1,28±0,10	1,28±0,10	1,5±0,36	0,6–1,9
CD8 абс.	0,24±0,19	0,74±0,10	0,11±0,02*	0,20±0,27	0,14±0,07*	0,54±0,19	0,3–0,8
CD19 абс.	0,13±0,33	0,16±0,03	0,22±0,37	0,32±0,11	0,22±0,17*	0,32±0,03	0,12–0,45
CD3 DR, абс.	0,08±0,005	0,09±0,005	0,06	0,09	0,06	0,09±0,005	0,1
HLA-DR, абс.	0,24±0,03	0,21±0,03	0,33±0,1	0,3±0,11	0,33±0,14	0,18±0,23	0,15–0,5
CD16 абс.	0,24±0,07	0,34±0,07	0,28±0,05	0,32±0,05	0,27±0,05	0,44±0,07	0,3–0,6
EK–T, абс.	0,08±0,02	0,08±0,02	0,11	0,10	0,12	0,08±0,02	0,10
НСТ-тест, усл.ед.	11±0,1	16,0±0,1	2,0±4,5	13,0±2,0	2,0±4,5	26,0±0,1	12–30
НСТ-стим, усл.ед.	29,0±0,11	49,0±0,13	10,0±0,08	39,0±0,34	10,0±0,11	69,0±0,18	40–95
СЗ, мг/дл	164,0±18	164,0±18	141,0±44,0	132,0±44,0	142,0±44,0	118,0±18	90–180
ЦИК, ед.	164,0±6	184,0±6	226,0±49,0*	129,0±49,0*	229,0±49,0*	154,0±6	50–200
С4, мг/дл	18,0±2	18,0±2	28,0±2,0	38,0±2,0	28,0±2,0	28,0±2	10–40
IgA, г/л	0,64±0,15	0,64±2,15	1,20±0,36	0,82±0,36	1,20±0,36	2,64±2,15	0,7–5
IgM, г/л	0,35±0,11	0,35±0,11	0,85±0,17	0,65±0,17	0,85±0,17	1,35±0,11	0,2–2,0
IgE, u/ml	124,0±16	124,0±16	88,25±13,05	68,25±13,05	99,25±13,05	54,0±16 *	0–100
IgG, г/л	11±0,1	19±1,1	16±0,2	19±0,2	19±0,2	19±1,1	7–20

Примечание. \*  $p < 0,02$  между показателями до и после лечения.

Таблица 4. Частота осложненного течения ОРИ у наблюдавшихся детей до и после лечения деринатом и циклофероном, абс (%)  
 Table 4. The frequency of complicated course of acute respiratory infections in the children before and after the treatment with derinat and cycloferon, n (%)

Заболевания	Деринат		Циклоферон		Циклоферон+ деринат	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<b>1-я группа</b>						
Острый ларингит	5 (16,7)	0	3 (20,1)	0	3 (21,4)	0
Пневмония	1 (3,3)	1 (00)	6 (40,2)	2 (8,3)	3 (21,4)	1 (2,7)
Острый средний отит	1 (3,3)	0	0	0	1 (2,7)	0
Острый синусит	2 (6,6)	0	0	0	2 (5,4)	0
Острый средний отит + острый синусит	1 (3,3)	1 (3,3)	0	0	2 (5,4)	0
<b>Итого заболеваний</b>	10 (33,3)	2 (6,7)	9 (69,2)	2 (8,3)	11 (78,6)	1 (7,1)
Нет осложнений	20 (66,7)	28 (93,3)	4 (30,8)	11 (91,7)	3 (21,4)	13 (92,8)
<b>Всего</b>	30 (100,0)	30 (100,0)	13 (100,0)	13 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
<b>2-я группа</b>						
Острый ларингит	0	0	3 (12,5)	0	3 (15,0)	0
Пневмония	4 (17,4)	3 (13,0)	6 (25,0)	2 (8,3)	8 (40,0)	1 (5,0)
Острый средний отит	5 (21,7)	0	7 (29,2)	0	1 (5,0)	0
Острый синусит	7 (30,4)	1 (4,4)	2 (8,3)	0	2 (10,0)	0
Острый средний отит + острый синусит	2 (8,7)	1 (4,4)	2 (8,3)	0	2 (10,0)	0
<b>Итого заболеваний</b>	18 (78,3)	5 (21,7)	20 (83,3)	2 (8,3)	16 (80,0)	1 (5,0)
Нет осложнений	5 (21,7)	18 (78,3)	3 (12,5)	22 (91,7)	4 (20,0)	19 (95,0)
<b>Всего</b>	23 (100,0)	23 (100,0)	24 (100,0)	24 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)

палительные процессы на уровне носо-, ротоглотки, тогда как на разрешение пневмоний деринат практически не оказывал влияния. Такие результаты были, очевидно, обусловлены отсутствием системного действия дерината при его интраназальном применении.

Таким образом, включение циклоферона в комплексную терапию ОРИ позволяет получить терапевтический эффект как при монотерапии, так и при сочетании с деринатом. Циклоферон® хорошо переносится и может применяться как для лечения, так и для профилактики ОРИ у часто болеющих детей.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Покровский В.И., Львов Д.К., Киселев О.И., Ершов Ф.И. Грипп и гриппоподобные инфекции, включая особо опасные формы гриппозной инфекции. Фундаментальные и прикладные аспекты изучения: Бюллетень проблемной комиссии. СПб: Роза мира, 2008; 109. [Pokrovskiy V.I., Lvov D.K., Kiselev O.I., Ershov F.I. Influenza and influenza-like infections, including particularly dangerous forms of influenza infection. Fundamental and applied aspects of the studying: Bulletin of the task group. St. Petersburg: Rosa Mira, 2008; 109. (in Russ)].
2. Заплатников А.А., Гирина И.В., Леписева Н.С., Глухарева Н.С. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: современные возможности иммунопрофилактики. Практика педиатра 2013; 2: 50–54. [Zaplatnikov A.A., Girina I.V., Lepiseva N.S., Glukhareva N.S. Recurrent respiratory infections in children: modern possibilities of immunoprophylaxis. Praktika Pediatria 2013; 2: 50–54. (in Russ)].
3. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 368. [Ershov F.I., Romantsov M.G. Medicinal products used in viral diseases: Guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media 2007; 368. (in Russ)].
4. Ершов Ф.И., Новохватский А.С. Интерферон и его индукторы. М: Медицина 1996; 240 [Ershov F.I., Novokhvatskiy A.S. Interferon and its inducers. Moscow: Meditsina 1996; 240].
5. Vial T., Choquet-Kastylevsky G., Liautard C., Descotes J. Endocrine and neurological adverse effects of the therapeutic interferons. Toxicology 2000; 142: 161–172.
6. Tran T.D., Pryde D.C., Jones P., Adam F.M., Benson N., Bish G. et al. Design and optimisation of orally active TLR7 agonists for the treatment of hepatitis C virus infection. Bioorg Med Chem Lett 2011; 21: 2389–2393. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.02.092

7. Соколова Т.М., Урываев Л.В., Тазулахова Э.Б., Ершов Ф.И., Мальшенкова И.К., Дидковский И.К., Дидковский Н.А. Индивидуальные изменения экспрессии генов системы интерферона в клетках крови человека под влиянием амиксина и циклоферона. *Вопр вирусол* 2005; 2: 32–36. [Sokolova T.M., Uryvaev L.V., Tazulakhova E.B., Ershov F.I., Mal'shenkova I.K., Didkovskij I.K., Didkovskij N.A. Individual changes in the expression of the interferon genes in human blood cells under the influence of Amixin and Cycloferon. *Problems of virology* 2005; 2: 32–36. (in Russ)]
8. Zohari S., Munir M., Metreveli G., Belak S., Berg M. Differences in the ability to suppress interferon beta production between allele A and allele B NS1 proteins from H10 influenza A viruses. *Virology J* 2010; 7 (1): 376.
9. Романцов М.Г. Применение циклоферона в педиатрической практике. Методическое пособие. СПб 2000; 100. [Romantsov M.G. The use of Cycloferon in pediatric practice. Guidance manual. St. Petersburg 2000; 100. (in Russ)]
10. Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е. Циклоферон в клинической практике. СПб 2000; 17–19. [Kovalenko A.L., Alekseeva L. E. Cycloferon in clinical practice. St. Petersburg 2000; 17–19. (in Russ)]
11. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Смагина А.Н., Шульдяков А.А. Эффективность циклоферона и оценка его безопасности при респираторных вирусных инфекциях у детей. *Фундаментальные исследования* 2012; 2: 208–214. [Romantsov M.G., Melnikova I.Yu., Smagina A.N., Shuldyakov A.A. The effectiveness of Cycloferon and evaluation of its safety in respiratory viral infections in children. *Fundamental research (Fundamental'nye issledovaniya)* 2012; 2: 208–214. (in Russ)]
12. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Голубев С.Ю. Циклоферон. Клиническая фармакология и терапия. Руководство для врачей. СПб 1998; 109. [Ershov F.I., Kovalenko A.L., Romantsov M.G., Golubev S.Yu. Cycloferon. Clinical pharmacology and therapy. Guide for physicians. St. Petersburg 1998; 109. (in Russ)]
13. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Петров А.Ю., Коваленко А.Л. Циклоферон в лечении и экстренной профилактике респираторных вирусных инфекций и гриппа. *Рецепт* 2011; 6: 59–65. [Romantsov M.G., Sologub T.V., Petrov A.Yu., Kovalenko A.L. Cycloferon in the treatment and emergency prevention of respiratory viral infections and influenza. *Recept* 2011; 6: 59–65. (in Russ)]
14. Дидковский Н.А., Наровлянский А.Н., Коваленко А.Л. Циклоферон в клинической практике. СПб 2000; 20. [Didkovskij N.A., Narovlyanskij A.N., Kovalenko A.L. Cycloferon in clinical practice. St. Petersburg 2000; 20. (in Russ)]
15. Мангушев А.Р., Рафаилов В.В. Эффективность Дерината в лечении хронического аденоидита у детей. *Вестн оториноларингол* 2008; 6: 33–34. [The efficacy of Derinat in the treatment of chronic adenoiditis in children. A.R. Mangushev, V.V. Rafailov. *Vestnik Oto-Rino-Laringol (Annals of ENT)* 2008; 6: 33–34. (in Russ)]
16. Кусельман А.И. Клиническая эффективность препарата Деринат в педиатрической практике. *Terra Medica nova* 2006; 3: 21–25. [Kuselman A.I. Clinical efficacy of Derinat in pediatric practice. *Terra Medica nova* 2006; 3: 21–25. (in Russ)]

Поступила 20.03.18

Received on 2018.03.20

#### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

#### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.