

Дериваты акридонуксусной кислоты в практике педиатра

А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, В.К. Поляков, Ю.Б. Барыльник, О.Б. Лиско, Н.И. Мишагин

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Derivatives of acridone acetic acid in pediatric practice

A.A. Shuldyakov, E.P. Lyapina, V.K. Polyakov, Yu.B. Barylnik, O.B. Lisko, N.I. Mishagin

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Представлено обоснование применения индукторов интерферона в клинической практике педиатра. Выделена группа препаратов — производные акридонуксусной кислоты, перспективность которых связана с особенностями фармакокинетики и фармакологической активности. Продемонстрированы профилактическая и терапевтическая эффективность циклоферона при комплексном лечении детей с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями, герпесвирусными, арбовирусными, ротавирусными инфекциями, вирусными гепатитами и клещевым энцефалитом за счет наличия у данного препарата иммуномодулирующей потенции. Проанализированы работы по использованию циклоферона у часто болеющих детей, больных с аллергическими заболеваниями, хроническими тонзиллитами и др., отмечены снижение частоты рецидивов как инфекционных, так и аллергических заболеваний, возможность сочетанного применения с другими этиотропными и симптоматическими средствами.

Ключевые слова: дети, вирусные инфекции, интерферон, циклоферон.

Для цитирования: Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Поляков В.К., Барыльник Ю.Б., Лиско О.Б., Мишагин Н.И. Дериваты акридонуксусной кислоты в практике педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 110–116. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-110-116>

The article justifies the use of interferon inducers in a clinical practice of pediatrician. The authors isolated a group of derivatives of acridone acetic acid, which effectiveness is associated with the features of pharmacokinetics and pharmacological activity. They demonstrated preventive and therapeutic efficacy of cycloferon in the complex treatment of children with influenza and other acute respiratory viral infections, herpes virus, arbovirus, rotavirus infections, viral hepatitis and tick-borne encephalitis due to its immunomodulatory potency. The article analyzed the use of cycloferon in frequently sick children, patients with allergic diseases, chronic tonsillitis, etc.; also it showed a decrease in the frequency of relapses of both infectious and allergic diseases, the possibility of combined use with other etiotropic and symptomatic drugs.

Key words: children, viral infections, interferon, cycloferon.

For citation: Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Polyakov V.K., Barylnik Yu.B., Lisko O.B., Mishagin N.I. Derivatives of acridone acetic acid in pediatric practice. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 110–116 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-110-116>

В структуре заболеваемости детей значительно выделяются инфекции, ключевое место в лечении которых занимают этиотропные препараты, обеспечивающие подавление репликации и элиминацию возбудителя из организма человека [1–4]. Один из существенных недостатков этиотропного лечения

заключается в формировании резистентности микроорганизмов к антибактериальным, противовирусным, антипротозойным, антимикотическим средствам; в XXI веке данная проблема актуализировалась, ставя под угрозу порой саму возможность лечения широкого круга инфекций [1–3, 5, 6]. Необходимо также отметить, что до настоящего времени не разработаны этиотропные средства против большинства патогенных для человека вирусов [1–3]. На современном этапе создание новых антимикробных средств (включая новые классы/группы) — приоритетная задача здравоохранения, решение которой обеспечивает в том числе безопасность государства.

В процессе развития медицинской науки, наряду с этиотропной терапией, сформировались альтернативные подходы к лечению и профилактике инфекционных болезней, и в основе этих подходов лежит воздействие на иммунные и иные механизмы защиты от возбудителей: активная и пассивная иммунизация, усиление собственных факторов резистентности организма хозяина, блокирование возможностей контакта возбудителя с клетками человека и даже методы трансплантации, генетической терапии, обеспечивающие

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Шульдяков Андрей Анатольевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-3009-9262 e-mail: Shuldyakov@mail.ru

Ляпина Елена Павловна — д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Лиско Ольга Борисовна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Поляков Вадим Константинович — д.м.н., проф. кафедры пропедтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Барыльник Юлия Борисовна — д.м.н., зав. кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Мишагин Никита Игоревич — ординатор кафедры инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

410012 Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112

исчезновение из организма человека рецепторов контакта с инфекционным агентом [1, 2, 5]. Онто- и филогенетически сформировавшиеся механизмы реагирования организма человека на внедрение инфекционных агентов (тем более сходных классов и групп) обеспечивают препаратами, индуцирующим иммунные процессы и факторы неспецифической резистентности, некоторые преимущества перед этиотропными средствами, прежде всего за счет универсальности, особенно в условиях эмпирической терапии, при использовании на ранних этапах инфекционного процесса [1, 2, 5].

Одна из важнейших защитных потенций человека связана с интерферонами, которые, представляя собой особые цитокины, обладают противовирусной, иммуномодулирующей и другими видами активности, обеспечивающими естественный и влияющими на адаптивный иммунный ответ [1, 2]. Многолетние клинические исследования по оценке эффективности экзогенного интерферона выявили побочные эффекты (гриппоподобный синдром, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, аутоиммунный синдром, угнетение костномозгового кроветворения, отслойка сетчатки, ухудшение слуха и др.), ограничивающие его использование в клинике [1, 2]. Сущность альтернативного пути в лечении сводится к включению в организм собственной системы интерферона, которое осуществляется при помощи индукторов эндогенного интерферона. Классификация этих средств была разработана Ф.И. Ершовым и соавт. [1, 2, 5]. Для использования в клинической практике индукторы эндогенного интерферона должны обладать специфической активностью и безопасностью. Соответствующие данным требованиям средства находятся в группах синтетических и природных препаратов нуклеиновых кислот (амплиген, полигуацил, полудан и др.) и среди полифенолов природного происхождения (рагосин, кагоцел, саврац, гозалидон). Наиболее часто активные индукторы эндогенного интерферона (флюороены, акриданоны, производные карбоновых кислот) встречаются среди ароматических соединений. В настоящее время производные акридонуксусной кислоты признаны одними из наиболее клинически перспективных индукторов интерферона [1, 2, 5]. Эта группа соединений отличается рядом положительных фармакологических свойств, которые приближают эти соединения к «идеальному» индуктору интерферона, сочетающему высокую биологическую активность с низкой токсичностью в отсутствие аллергенного, мутагенного, эмбриотоксического действия на организм человека, а также метаболического расщепления в печени и кумулирования в организме. Акридонуксусная кислота получена впервые в 1923 г., а ее биологическая (противовирусная) активность доказана в 1972 г. [1, 2, 6, 7]. В последующем было установлено, что протективные потенции в отношении широкого спектра вирусов обусловлены индукцией в организме

высоких титров эндогенного интерферона [1, 8, 9]. В настоящее время в медицинской практике применяются различные соли акридонуксусной кислоты (камедон, неовир и циклоферон).

Циклоферон начинает индуцировать продукцию интерферона через 4–6 ч, которая достигает пика через 8 ч и постепенно снижается к 24 ч с момента приема препарата. Клетками – продуцентами интерферона служат макрофаги и В-лимфоциты, нейтрофилы [1, 8]. Циклоферон не обладает пирогенностью, аллергенностью, у него отсутствуют мутагенный, тератогенный, эмбриотоксический и канцерогенный эффекты. У препарата минимизированы побочные действия, он хорошо сочетается с традиционными терапевтическими средствами, быстро проникает в кровь, минимально связывается с белками, широко распространяясь в органах, тканях; почти 99% поступившего вещества выводится почками в неизменном виде в течение 24 ч.

Интерферониндуцирующие, иммунокорригирующие, противовоспалительные и противовирусные свойства циклоферона реализуются следующим образом [1, 2, 5, 8]:

- воздействие на иммунный статус организма с нормализацией выработки интерферона как при иммунодефицитном, так и при аутоиммунном состояниях;
- восстановление Т-клеточного звена иммунитета с нормализацией уровней субпопуляций CD3+, CD4+, CD16+, CD8+, CD72+ и иммунорегуляторного индекса;
- коррекция синтеза иммуноглобулинов с повышением биосинтеза высокоавидных антител;
- повышение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, активация фагоцитоза;
- дозозависимое ингибирующее влияние на синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8 и TNF- α) с индуцированием продукции противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- β);
- восстановление клеточной чувствительности к интерферону, индукторам эндогенного интерферона и другим иммунокорректорам.

В современных фармакологических справочниках описаны инъекционная, таблетированная формы циклоферона, а также линимент.

В клинической практике циклоферон наиболее часто используется при ОРВИ, что закономерно ввиду высокой распространенности данных заболеваний в детском возрасте. Предпосылками для применения препарата служат его широкий спектр биологической активности и течение патологического процесса на фоне дефицита интерферона [10–16]. Циклоферон способствует быстрой индукции интерферона, который уже через 4–6 ч обнаруживается в тканях легких с последующей активацией естественного, а также коррекцией адаптивного иммунитета [1, 2, 13, 14]. В экспериментальных работах показано, что циклоферон

обладает противовирусной активностью в отношении таких инфектов, как ортомиксовирусы (вирусы гриппа А и В), аденовирусы, парамиксовирусы, коронавирусы и др. [1, 8]. Фармакотерапевтическая и фармакоэкономическая эффективность и безопасность циклоферона при лечении детей с гриппом и ОРВИ, в том числе особых групп пациентов (часто болеющие, с инфекционной и неинфекционной коморбидностью, с вторичными иммунодефицитами) была доказана в многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [1, 2, 10–16]. При этом независимо от штамма вируса гриппа эффективность циклоферона составляла от 60 до 85%. Случаев развития привыкания и резистентности к препарату не отмечено. Циклоферон хорошо сочетается с симптоматическими средствами и потенцирует их действие.

Препарат успешно используется для экстренной профилактики ОРВИ и гриппа у детей, что подтверждено результатами пострегистрационных исследований на больших популяциях (более 20 тыс. человек) [13]. Назначение циклоферона часто болеющим детям приводило к снижению частоты ОРВИ и сокращению длительности заболевания, при этом значительно уменьшались проявления интоксикации, лимфаденопатии и астении [17]. Использование препарата при ОРВИ и гриппе снижает риск развития осложнений, прежде всего пневмонии, ангины, гайморита. У детей с отягощенным преморбидным фоном (хроническая ассоциированная вирусно-бактериальная патология лимфоглоточного кольца), болеющих ОРВИ, при усилении терапии циклофероном получен достоверно лучший клинический результат, сопровождающийся коррекцией параметров гуморального и клеточного иммунитета, факторов неспецифической резистентности, снижением сенсibilизации и нормализацией уровня α -, γ -интерферонов [16]. Иммуномодулирующая активность циклоферона проявлялась в нормализации относительного и абсолютного содержания CD3+, CD4+, CD8+, IL-1 β в сыворотке крови, увеличении содержания CD22+, повышении концентрации иммуноглобулинов классов М и G и уменьшении содержания иммуноглобулинов класса А [13, 15, 16]. У часто болеющих детей микробный пейзаж поверхности миндалин после курса циклоферона характеризовался уменьшением разнообразия микрофлоры и снижением титра бактерий, в том числе золотистого стафилококка, а также сокращением количества штаммов, резистентных к антибиотикам [17].

Затяжной кашель у детей на фоне микоплазменной, пневмоцистной, хламидийной инфекций послужил основанием для успешного использования в комплексе терапевтических мероприятий помимо антибактериальных средств таблетированной формы циклоферона [18]. Включение препарата в терапию хронического гиперпластического синусита способствовало редуцированию проявлений заболевания и показало

эффективность несколько большую, чем у традиционных методов (глюкокортикостероиды) [19].

Распространенность аллергических заболеваний в детском возрасте в последние годы имеет четкую тенденцию роста, а усиление циклофероном традиционной терапии (ингаляционные глюкокортикостероиды и средства специфической иммунотерапии) обеспечивают детям с бронхиальной астмой нормализацию содержания IgA и отчетливый клинический эффект (снижение частоты и тяжести приступов) [20]. При использовании в комбинациях лечебных препаратов циклоферона у детей с нарушенным иммунитетом и различными инфекционными заболеваниями (частые ОРВИ, герпес-инфекция, тонзиллиты и др.) на фоне аллергопатологии достигнуто снижение частоты рецидивов как инфекционных, так и аллергических заболеваний [20, 21].

Назначение циклоферона при ротавирусном гастроэнтерите у детей на ранних сроках заболевания позволило достичь более быстрого регресса основных клинических симптомов и повышения уровня противовоспалительных цитокинов в крови [22–24]. При лечении сальмонеллезной и иерсиниозной инфекций у детей препарат продемонстрировал клинические возможности в отношении симптомов интоксикации [25]. Применение циклоферона у детей, страдающих хроническими вирус-ассоциированными гастродуоденитами (простой герпес, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус папилломы человека), приводило к увеличению Т- и В-популяций лимфоцитов в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки, способствовало элиминации вирусов со снижением активности воспалительного процесса в слизистой оболочке и выраженности клинических проявлений [26].

Экспериментально доказано, что циклоферон подавляет репликацию вируса клещевого энцефалита в культуре тканей, а на модели острого летального энцефалита у мышей установлена способность препарата предотвращать смертность в 35–45% случаев [27]. В практике педиатра у детей с сочетанием клещевого энцефалита с боррелиозом положительная динамика клинико-иммунологических показателей отмечена при включении в стандартную терапию циклоферона [28].

Среди арбовирусных инфекций на территории России одним из наиболее актуальных является вирус лихорадки Западного Нила. В эксперименте среди индукторов эндогенного интерферона (циклоферон, амиксин, ридостин) при веноульском энцефалите, лихорадке долины Рифт наибольшую эффективность обеспечивал именно циклоферон [29]. Немалое значение при лечении арбовирусных инфекций имеет способность циклоферона проникать через гематоэнцефалический барьер и стимулировать клетки нейроглии — продуцентов интерферона. У детей с менингитом, вызванным вирусом лихорадки

Западного Нила, клиническая эффективность курса циклоферона сопровождалась нормализацией параметров фагоцитоза [30]. Успешно использовался препарат в терапии менингеальной формы энтеровирусной инфекции [31].

Медицинское и социальное значение проблемы герпетических инфекций связано с убиквитарностью вирусов, способных поражать разные органы и системы организма человека, обуславливая латентную, острую и хроническую формы инфекции, а также с низкой эффективностью стандартной терапии [3]. Изучение влияния циклоферона на репродукцию вируса простого герпеса I типа в культуре клеток показало, что данный препарат задерживает репликативный цикл инфекта на стадии формирования ДНК-содержащих капсидов в ядрах клеток [1, 8]. Это послужило основанием для всестороннего изучения клинической эффективности циклоферона. Проведенные исследования у детей с инфекциями, вызванными вирусом Эпштейна–Барр и цитомегаловирусом, рецидивирующим генитальным герпесом, герпетическими поражениями кожи и слизистых оболочек (в том числе у ВИЧ-позитивных), с генитальной папилломавирусной инфекцией, продемонстрировали преимущества схем с включением циклоферона в плане купирования проявлений острого процесса, скорости наступления ремиссии, частоты и продолжительности рецидивов. Показаны хорошая переносимость различных форм циклоферона и его сочетаемость с противовирусными препаратами прямого действия [32–37]. У детей с инфекционным мононуклеозом клиническая эффективность циклоферона сопровождалась нормализацией параметров клеточного и гуморального иммунитета, факторов неспецифической резистентности [32, 35, 37].

Препараты прямого противовирусного действия для лечения гепатита С у детей до настоящего времени в России, к сожалению, недоступны. В качестве

альтернативы можно учитывать опыт успешного применения различных форм циклоферона в лечении острых и хронических гепатитов В и С, при этом установлены иммуномодулирующие и корригирующие свойства препарата, подтверждено его противовирусное действие [38–41].

Круг заболеваний, при которых успешно использовались различные формы циклоферона у взрослого населения, существенно шире, чем в педиатрии, и включает бруцеллезную инфекцию с ее различными проявлениями [42, 43], туберкулез, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией [44, 45], сепсис [46] и кокциеллез [47], серозные менингиты различной этиологии [48], дегенеративно-дистрофические заболевания коленного сустава [49], эндометриоз и заболевания вульвы [8, 50], пародонтит и гингивит [51, 52], герпетическую инфекцию у больных с псориазом, ВИЧ-инфекцией, атопическим дерматитом, хроническим тонзиллитом, стоматитом [53–56], крымскую геморрагическую и астраханскую риккетсиозную лихорадку [57, 58]. Таким образом, имеются перспективы расширения терапевтического спектра применения циклоферона в педиатрической практике.

Заключение

Одним из первых звеньев, реагирующих на развитие инфекционного заболевания, является система интерферона, которая не только предотвращает проникновение возбудителя внутрь клетки, но и индуцирует другие механизмы, приводящие к элиминации инфектов. Использование индуктора эндогенного интерферона — циклоферона в профилактических и терапевтических схемах у детей при широком круге инфекционных заболеваний, а также коморбидных состояниях имеет научное обоснование, а эффективность лечения особенно повышается при раннем применении циклоферона в сочетании при необходимости с этиотропными и другими лечебными средствами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., 2005; 356. [Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers. Moscow, 2005; 356 (in Russ)]
2. Ершов Ф.И., Шульдяков А.А., Романцов М.Г., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней. Вестник Российской академии медицинских наук 2013; 68; 10: 46–52. [Ershov F.I., Shuldyakov A.A., Romantsov M.G., Lyapina E.P., Soboleva L.A. Results and Prospects of Interferone Inducers Using in Infectious Diseases Treatment. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk (Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences) 2013; 68; 10: 46–52. (in Russ)]
3. Львов Д.К. (ред.). Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА; 2013; 1200. [Lvov D.K. (ed.). Guide to virology. Viruses and viral infections of humans and animals. Moscow: MIA, 2013; 1200. (in Russ)]
4. Малый В.П., Андрейчин М.А. (ред.). Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 320. [Malyy V.P., Andreychin M.A. (eds). Gripp and other acute respiratory viral infections. Moscow: GEOTAR-Media, 2012; 320. (in Russ)]
5. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А., Романцов М.Г., Перминова Т.А., Кузнецов В.И., Наркайтис Л.И. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней. Антибиотики и химиотерапия 2018; 63(3–4): 28–36. [Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Soboleva L.A., Romantsov M.G., Perminova T.A., Kuznetsov V.I., Narkaitis L.S. The Use of Interferon Inducers in an Infectious Disease Clinic. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2018; 63(3–4): 28–36 (in Russ)]
6. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013: US Department Of Health And Human Services Centers For Disease Control And Prevention. Electronic resource. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
7. Kawai S., Tomono Y. Acridones as inducers of HL-60 cell differentiation. Leukemia Research 1999; 23: 263–269.
8. Исаков Д.В., Исаков В.А. Циклоферон: механизмы действия и новые перспективы применения в клинической

- практике. Клиническая медицина 2015; 9: 46–51. [Isakov D.V., Isakov V.A. Cycloferon: mechanism of action and new prospects for application in clinical practice. Review clinical medicine 2015; 9: 46–51. PMID: 27008743 (in Russ)]
9. *Kramer M.J., Cleeland R., Grunberg E.* Antiviral activity of 10-carboxymethyl-9-acridanone. *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 9(2): 233–238.
 10. *Ершов Ф.И., Шульдяков А.А., Романцов М.Г., Рамазанова К.Х., Шульдякова О.Г.* Совершенствование профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2013; 9(3): 492–495. [Ershov F.I., Shuldyakov A.A., Romantsov M.G., Ramazanov K.Kh., Shuldyakova O.G. Improving the prevention and treatment of acute respiratory viral infections. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal (Saratov J Med Sci Res)* 2013; 9(3): 492–495. (in Russ)]
 11. *Кособуцкая С.А., Золотарева С.Н.* Иммунопрофилактика острых респираторных инфекций у детей. *Вестник новых медицинских технологий* 2016; 3: 189–193. [Kosobutskaya S.A., Zolotareva S.N. Immune prophylaxis of acute respiratory infections in children. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii (Journal of New Medical Technologies)* 2016; 3: 189–193. (in Russ)]
 12. *Лысенко И.М., Баркун Г.К., Журавлева Л.Н., Федоришко Н.Н., Поплавский В.И., Романцов М.Г.* Синдром «часто и длительно болеющий ребенок»: реабилитация циклофероном. *Охрана материнства и детства* 2016; 1: 53–57. [Lysenko I.M., Barkun G.K., Zhuravleva L.N., Fedorishko N.N., Poplavski V.I., Romantsov M.G. Syndrome «frequently and long ill child»: the rehabilitation using cycloferone. *Okhrana materinstva i detstva* 2016; 1: 53–57 (in Russ)]
 13. *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; 2–1: 208–214. [Romantsov M.G., Melnikova I.Yu., Smagina A.N., Shuldyakov A.A. Performance and evaluation of its cycloferon safety respiratornyh virus infection in children. *Fundamental'nye issledovaniya (Fundamental Res)* 2012; 2–1: 208–214 (in Russ)]
 14. *Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И.* Современные принципы химиопрофилактики острых респираторных вирусных инфекций. *Терапевтический архив* 2013; 85(11): 27–33. [Shuldyakov A.A., Liapina E.P., Kuznetsov V.I. Current principles in the chemoprophylaxis of acute respiratory viral infections. *Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive)* 2013; 85(11): 27–33. (in Russ)]
 15. *Терешин В.А., Пересадин Н.А., Круглова О.В., Дьяченко Т.В.* Оптимизация патогенетической терапии детей с тонзиллярной патологией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2014; 59(4): 90–95. [Teryoshin V.A., Peresadin N.A., Kruglova O.V., Dyachenko T.V. Optimization of pathogenetic therapy in children with tonsillar pathology. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2014; 59(4): 90–95. (in Russ)]
 16. *Харитонов Л.А., Ибрафилова О.Е.* Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(3): 98–104. [Khari-tonova L.A., Israfilova O.E. Experience of cycloferon therapy in the complex therapy of recurrent respiratory infections in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2018; 63(3): 98–104. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-98-104
 17. *Ляликов С.А., Бедин П.Г., Ермак С.Ю., Янович Р.В.* Влияние препарата циклоферон на флору миндалин у часто болеющих детей. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2013; 3: 31–34. [Lyalikov S.A., Bedin P.G., Ermak S. Yu., Yanovich R.V. Effect of cycloferon on tonsils microflora in often ill children. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2013; 3: 31–34. (in Russ)]
 18. *Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В., Музыка А.Д., Усенко Д.В., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е.* Тактика ведения детей с затяжным кашлем. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(1): 110–120. [Melekhina E.V., Chugunova O.L., Gorelov A.V., Muzyka A.D., Usenko D.V., Karazhas N.V., Kalugina M.Yu., Rybalkina T.N., Boshian R.E. Management tactics for children with persistent cough. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2016; 61(1): 110–120 (in Russ)]
 19. *Василенко И.П., Романцов М.Г., Крюков А.И., Григорян С.С., Коваленко А.Л.* Циклоферон как средство противорецидивной терапии больных хроническим гиперпластическим синуситом. *Антибиотики и химиотерапия* 2013; 7–8: 17–22. [Vasilenko I.P., Romantsov M.G., Krukov A.I., Grigoryan S.S., Kovalenko A.L. Cycloferon as an Agents of Antirelpsing Therapy in Patients with Chronic Hyperplastic Sinusitis. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2013; 7–8: 17–22. (in Russ)]
 20. *Афанасенко К.А., Журавлева Л.Н., Лысенко И.М., Матющенко О.В., Поплавский И.В., Фелоришко Н.Н.* Лечение детей с аллергическими заболеваниями в условиях детского санатория. *Охрана материнства и детства* 2015; 2(26): 9–22. [Afanasenko K.A., Zhuravleva L.N., Lysenko I.M., Matyushchenko O.V., Poplavsky I.V., Felorishko N.N. The treatment of children with allergic diseases in the outpatient units. *Okhrana materinstva i detstva* 2015; 2(26): 9–22. (in Russ)]
 21. *Татаурщикова Н.С.* Индуктор интерферона циклоферон в лечении аллергии у иммунокомпрометированных пациентов. *Мир фармации и медицины* 2014; 20: 12. [Tataurschikova N.S. Interferon inducer cycloferon in the treatment of allergies in immunocompromised patients. *Mir farmatsii i meditsiny* 2014; 20: 12. (in Russ)]
 22. *Романцов М.Г., Тихомирова О.В.* Коррекция иммунных нарушений, терапия кишечных инфекций и дисбиоза у детей (клинический обзор). *Антибиотики и химиотерапия* 2010; 55: 5–6: 41–49. [Romantsov M.G., Tikhomirova O.V. Correction of Immunity Disorders, Therapy of Intestinal Infections and Disbiosis in Children (Clinical Review). *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2010; 55: 5–6: 41–49. (in Russ)]
 23. *Новокшионов А.А., Мазанкова Л.Н., Учайкин В.Ф.* Клинические рекомендации по лечению и профилактики ОКИ у детей в зависимости от типа диареи. *Лечение и профилактика* 2013; 4(8): 62–73. [Novokshonov A.A., Mazankova L.N., Uchaykin V.F. The clinical recommendations concerning diagnostic and treatment of acute intestinal infections in children depending on type of diarrhea. *Lechenie i profilaktika* 2013; 4(8): 62–73. (in Russ)]
 24. *Васютенко Е.Б., Петрова А.Г.* Меглумина акридонатацетат в лечении ротавирусного гастроэнтерита у детей. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2013; 10: 16–19. [Vasyutenko E.B., Petrova A.G. Using Meglumine Acridonacetate for the Treatment of Gastroenteritis Caused by Rotavirus in Children. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2013; 10: 16–19. (in Russ)]
 25. *Кветная А.С., Бехтерева М.К., Железова Л.И., Калиногорская О.С.* Применение циклоферона в комплексной терапии сальмонеллезной и иерсиниозной инфекции у детей. *Антибиотики и химиотерапия* 2012; 57(3–4): 9–16. [Kvetnaya A.S., Bekhtereva M.K., Zhelezova L.I., Kalinogorskaya O.S. The use of cycloferone in the treatment of salmonella and yersinia infections in children. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2012; 57(3–4): 9–16 (in Russ)]
 26. *Ермак С.Ю., Ляликов С.А., Зубринский М.Г., Бородавко О.Н.* Применение циклоферона в терапии хронических гастроэнтероэнтероитов у детей. *Антибиотики и химиотерапия* 2014; 7–8: 25–29. [Yermak S.Yu., Lialikov S.A., Zubritsky M.G., Borodavko O.N. Cycloferon Therapy of Chronic Gastroenteritis in Children. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2014; 7–8: 25–29. (in Russ)]
 27. *Крылова Н.В., Леонова Г.Н.* Противовирусная активность препаратов с различным механизмом действия при экспериментальном клещевом энцефалите. *Вопросы вирусологии* 2016; 61(3): 139–144. [Krylova N.V., Leonova G.N. Antiviral activity of various drugs with different mechanisms

- of action in patients with experimental tick-borne encephalitis. *Voprosy virusologii (Problems of Virology)* 2016; 61(3): 139–144 (in Russ)]
28. Гордеев А.В., Черникова А.А., Пискунова С.Л., Савина О.Г. Индукторы интерферонов в лечении сочетанных форм клещевых инфекций у детей. Антибиотики и химиотерапия 2011; 56(11–12): 21–24. [Gordeev A.V., Chernikova A.A., Piskunova S.L., Savina O.G. Interferon Inductors in Treatment of Associative Forms of Tick-Borne Infection in Children. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2011; 56(11–12): 21–24. (in Russ)]
 29. Романцов М.Г., Галимзянов Х.М., Локтева О.М., Коваленко А.Л., Степанов А.В. Экспериментальная и клинико-лабораторная оценка эффективности комплексной терапии арбовирусных заболеваний. Антибиотики и химиотерапия 2012; 57(7–8): 12–22. [Romantsov M.G., Galimzyanov Kh. M., Lokteva O.M., Kovalenko A.L., Stepanov A.V. Experimental and Clinicolaboratory Evaluation of Complex Therapy Efficacy in Arboviral Infections. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2012; 57(7–8): 12–22. (in Russ)]
 30. Кимирилова О.Г., Романцов М.Г., Харченко Г.А. Иммунотропная терапия арбовирусных инфекций у детей. Антибиотики и химиотерапия 2013; 3–4: 44–49. [Kimirilova O.G., Romantsov M.G., Kharchenko G.A. Immunotropic therapy of arbovirus infections in children. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2013; 3–4: 44–49. (in Russ)]
 31. Хаманова Ю.Б., Сабитов А.У., Фомин В.В., Чеснакова О.А., Овчинникова А.О., Лагерева Ю.Г. Клиническая оценка эффективности лечения менингеальной формы энтеровирусной инфекции иммуномодуляторами. Уральский медицинский журнал 2013; 6: 50–54. [Khamanova Y.B., Sabitov A.U., Fomin V.V., Chesnakova O.A., Ovchinnikova A.O., Lagereva Yu.G. Clinical evaluation of treatment of meningeal form of enteroviral infection by immunomodulators. *Ural'skii meditsinskii zhurnal* 2013; 6: 50–54 (in Russ)]
 32. Баранова И.П., Курмаева Д.Ю. Сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии при инфекционном мононуклеозе у детей. Экспериментальная и клиническая фармакология 2013; 8: 47–49. [Baranova I.P., Kurmaeva D.Yu. Comparative Analysis of the Effectiveness of Antiviral Therapy of Children with Infectious Mononucleosis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2013; 8: 47–49. (in Russ)]
 33. Бокковой А.Г., Ковалев И.В., Маккавеева Л.Ф. Биологические иммуномодуляторы в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Детские инфекции 2015; 1: 30–35 [Bokovaya A.G., Kovalev I.V., Makkaveeva L.F. Biological Immunomodulators in the Complex Therapy of Infectious Mononucleosis in Children. *Detskie infektsii* 2015; 1: 30–35 (in Russ)]
 34. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. Клиническая медицина 2015; 4: 16–24. [Isakov V.A., Isakov D.V. Immunomodulators in the treatment and prevention of herpes virus infections. *Klinicheskaya meditsina (Clinical medicine)* 2015; 4: 16–24 (in Russ)]
 35. Курмаева Д.Ю., Баранова И.П. Терапевтическая эффективность различных форм циклоферона при лечении инфекционного мононуклеоза у детей. Антибиотики и химиотерапия 2011; 56(9–10): 33–36. [Kurmaeva D.Yu., Baranova I.P. Therapeutic efficacy of various forms of cycloferone in the treatment of infectious mononucleosis in children. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2011; 56(9–10): 33–36. (in Russ)]
 36. Рассказова М.Е., Рассказова В.Н., Садова Н.Г., Симакова А.И. Особенности клинических изменений иммунной недостаточности у ВИЧ-инфицированных детей, оставшихся без попечения родителей, при проведении комплекса профилактических мероприятий. Международный журнал экспериментального образования 2013; 10–1: 101–104. [Rasskazova M.E., Rasskazova V.N., Sadova N.G., Simakova A.I. Clinical features of changes of immune deficiency in HIV-infected children in the package of preventive measures. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* 2013; 10–1: 101–104 (in Russ)]
 37. Хмилевская С.А., Зайцева И.А. Индукторы интерферона в терапии больных дошкольного возраста с реактивацией Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Экспериментальная и клиническая фармакология 2016; 6: 24–29. [Khmilevskaya S.A., Zaitseva I.A. Using Interferon Inductors in Therapy of Pre-School-Age Patients with Reactivated Epstein–Barr Virus Infection. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2016; 6: 24–29. (in Russ)]
 38. Васильева Д.К., Горячева Л.Г., Монахова Н.Е. Особенности иммунного ответа детей с хроническим гепатитом С, получавших этиотропную и патогенетическую терапию. Экспериментальная и клиническая фармакология 2011; 12: 33–35. [Vasil'eva D.K., Goryacheva L.G., Monakhova N.E. Features of Immune Response to Etiotropic and Pathogenetic Therapy in Children with Chronic Hepatitis C. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2011; 12: 33–35 (in Russ)]
 39. Думова С.В. Возможности использования циклоферона в педиатрии. Практика педиатра 2017; 4: 3–6. [Dumova S.V. Possibilities of using cycloferon in pediatrics. *Praktika pediatra* 2017; 4: 3–6. (in Russ)]
 40. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Бондаренко А.Н., Коваленко А.Л. Иммуномодуляторы в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом. Антибиотики и химиотерапия 2011; 56(1–2): 22–28. [Romantsov M.G., Sologub T.V., Shuldyakov A.A., Bondarenko A.N., Kovalenko A.L. Immunomodulators in Combined Therapy of Patients with Chronic Hepatitis. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2011; 56(1–2): 22–28. (in Russ)]
 41. Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Горячева Л.Г. Эффективность использования циклоферона в терапии хронического гепатита В. Антибиотики и химиотерапия 2011; 9: 37–41. [Sologub T.V., Shuldyakov A.A., Goryacheva L.G. Cycloferon Efficacy of Therapy of Chronic Hepatitis B. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2011; 9: 37–41. (in Russ)]
 42. Евдокимов А.В., Анащенко А.В., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Глыбочко П.В., Петренко Н.А. Эффективность циклоферона в комплексном лечении больных бруцеллезом с поражением органов мошонки. Урология 2012; 5: 30–33. [Evdokimov A.V., Anaschenko A.V., Lyapina E.P., Shuldyakov A.A., Glybochko P.V., Petrenko N.A. Effectiveness of cycloferon in complex treatment of brucellosis patients with lesions of the scrotum. *Urologiya* 2012; 5: 30–33. (in Russ)]
 43. Смагина А.Н., Шульдяков А.А. Влияние иммунокорректора циклоферона на качество жизни и психоэмоциональный статус больных хроническим активным бруцеллезом на фоне комплексной фармакотерапии. Экспериментальная и клиническая фармакология 2011; 74(2): 39–43. [Smagina A.N., Shuldyakov A.A. The effect of immunocorrector cycloferon on the quality of life and the psycho-emotional status of patients with chronic active brucellosis on the background of complex pharmacotherapy. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2011; 74(2): 39–43. (in Russ)]
 44. Иванов А.К., Пантелеев А.М., Суханов Д.С. Применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ и вирусными гепатитами. Клиническая медицина 2010; 5: 71–76. [Ivanov A.K., Pantel'ev A.M., Sukhanov D.S. The use of cycloferon in the complex treatment of tuberculosis patients infected with HIV and viral hepatitis. *Clinical medicine* 2010; 5: 71–76. (in Russ)]
 45. Коломиец В.М., Рублева Н.В., Вольф С.Б., Демидик С.Н. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении деструктивных форм туберкулеза легких. Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье» 2013; 1: 81–85. [Kolomiez V.M., Rubleva N.V., Volf S.B., Demydic S.N. The efficiency of immunomodulators in the treatment of destructive pulmonary tuberculosis. *Chelovek i ego zdorov'e (Kursk scientific and practical bulletin)* 2013; 1: 81–85. (in Russ)]

46. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Чхетиани Р.Б., Круглова О.В. Повышение эффективности антибактериальной терапии хронического сепсиса при использовании комбинации циклоферона и реамберина. Антибиотики и химиотерапия 2012; 57(5–6): 18–26. [Frolov V.M., Peresadin N.A., Chkhetiani R.B., Kruglova O.V. Increase of Antibacterial Therapy Efficacy in Chronic Sepsis with Cycloferon and Reamberin Combination. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2012; 57(5–6): 18–26. (in Russ)]
47. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Касимова Н.Б., Рубальский О.В., Красков А.В., Горева О.Н. Возрастные аспекты клинико-иммунологических проявлений коксиеллеза. Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; 6: 16–19. [Karpenko S.F., Galimzyanov Kh.M., Kasimova N.B., Rubalski O.V., Kraskov A.V., Goryeva O.N. Age aspects of the clinical and immunological manifestations of coxiellosis. Epidemiologia i infektsionnye bolezni 2012; 6: 16–19. (in Russ)]
48. Евграфов В.Д., Исаков В.А., Коваленко А.Л. Использование таблеток Циклоферона в терапии менингитов. Мат. Всероссийской научно-практической конференции «Новые препараты в профилактике, терапии и диагностике вирусных инфекций». СПб., 2002; 149. [Evgrafov V.D., Isakov V.A., Kovalenko A.L. The use of Cycloferon tablets in the treatment of meningitis. All-Russian scientific-practical conference «New drugs in the prevention of treatment and diagnosis of viral infections». SPb 2002; 149. (in Russ)]
49. Корнилов Н.Н. Основные аспекты этиологического обоснованного комплексного лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова 2003; 4(4): 98–102. [Kornilov N.N. The main aspects of etiological reasonable complex treatment of degenerative-dystrophic diseases of the knee joint. Vestnik SPbGMA im. I.I. Mechnikova 2003; 4(4): 98–102. (in Russ)]
50. Шарпова Л.Е., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П. Иммунотропные средства в терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы. Антибиотики и химиотерапия 2012; 57(3–4): 25–28. [Sharapova L.E., Shuldyakov A.A., Lyapina E.P. Immunotropic agents in therapy of chronic degenerative diseases of the vulva. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2012; 57(3–4): 25–28. (in Russ)]
51. Соболева Л.А., Булкина Н.В., Шульдяков А.А., Поспелов А.Н. Новый подход в терапии воспалительных заболеваний полости рта. Саратовский научно-медицинский журнал 2013; 9(3): 467–469. [Soboleva L.A., Bulkina N.V., Shuldyakov A.A., Pospelov A.N. A new approach in the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal (Saratov J Med Sci Res) 2013; 9(3): 467–469. (in Russ)]
52. Соболева Л.А., Шульдяков А.А., Булкина Н.В. Эффективность линимента циклоферона в комплексном лечении хронического гингивита у больных с хроническими инфекциями. Экспериментальная и клиническая фармакология 2015; 78(7): 41–44. [Soboleva L.A., Shuldyakov A.A., Bulkina N.V. The topical immunomodulation in the therapy of patient with gingivitis on the background of chronic infectious diseases. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2015; 78(7): 41–44. (in Russ)]
53. Бархатова Т.С., Шульдяков А.А., Гаврилова И.Б., Сретенская Д.А. Циклоферон в комплексной терапии герпетической инфекции у больных атопическим дерматитом. Экспериментальная и клиническая фармакология 2014; 77(3): 37–39. [Barkhatova T.S., Shul'dyakov A.A., Gavrilova I.B., Sretenskaya D.A. Using Cycloferon in the Complex Treatment of Herpetic Infection in Patients with Atopic Dermatitis. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2014; 77(3): 37–39. (in Russ)]
54. Хламова О.Г., Шульдяков А.А., Лепилин А.В. Оптимизация терапии герпетического стоматита у больных хроническим тонзиллитом. Антибиотики и химиотерапия 2011; 56(7–8): 34–36. [Khlamova OG, Shuldyakov A.A., Lepilin A.V. Optimization of herpetic stomatitis therapy in patients with chronic tonsillitis. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2011; 56(7–8): 34–36. (in Russ)]
55. Шульдяков А.А., Бархатова Т.С., Зубарева Е.В., Сатарова С.А., Перминова Т.А. Топическая иммуномодуляция в лечении герпетической инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией. Экспериментальная и клиническая фармакология 2012; 75(11): 35–37. [Shuldyakov A.A., Barkhatova T.S., Zubareva E.V., Satarova S.A., Perminova T.A. Topical Immunomodulation in the Treatment of Herpetic Infections in HIV-Infected Patients. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2012; 75(11): 35–37. (in Russ)]
56. Шульдяков А.А., Бархатова Т.С., Сатарова С.А., Перминова Т.А. Герпетическая инфекция у больных псориазом: совершенствование терапии. Клиническая медицина 2012; 90(8): 61–63. [Shuldyakov A.A., Barkhatova T.S., Satarova S.A., Perminova T.A. Herpetic infection in patients with psoriasis: the improvement of therapy. Klinicheskaya meditsina (Clinical medicine) 2012; 90(8): 61–63. (in Russ)]
57. Чернов И.В., Галимзянов Х.М., Сологуб Т.В. Оценка эффективности противовирусных средств в терапии крымской геморрагической лихорадки. Клиническая медицина 2012; 4: 59–62. [Cherenov I.V., Galimzyanov Kh.M., Sologub T.V. Estimation of the efficacy of antiviral agents in the treatment of Crimean hemorrhagic fever. Klinicheskaya meditsina (Clinical medicine) 2012; 4: 59–62. (in Russ)]
58. Шерышева Ю.В., Галимзянов Х.М., Коваленко А.Л. Оценка безопасности и фармакологической эффективности применения циклоферона при лечении астраханской риккетсиозной лихорадки. Антибиотики и химиотерапия 2012; 1: 26–31. [Sherysheva Yu.V., Galimzyanov Kh.M., Kovalenko A.L. Virus Infections and Interferon Inducers in the Complex Therapy. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2012; 1: 26–31. (in Russ)]

Поступила: 11.02.19

Received on: 2019.02.11

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.