

# Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей

Х.М. Вахитов, О.И. Пикуза, Л.Ф. Вахитова, А.М. Закирова, Ф.Ф. Ризванова

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

## Interferon inducers in prevention and treatment of respiratory infections in children

H.M. Vakhitov, O.I. Pikuza, L.F. Vakhitova, A.M. Zakirova, F.F. Rizvanova

<sup>1</sup>Kazan State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

Статья посвящена актуальным вопросам терапии острых респираторных инфекций у детей и месту в ней как экзогенных интерферонов, так и препаратов — индукторов интерферона. Описаны механизмы действия, положительные свойства и недостатки, особенности применения у детей. Приведены последние клинико-лабораторные данные по эффективности применения меглума акридоната при данной патологии. Выявлено уменьшение воспалительных проявлений, коррекция дисбаланса иммунной системы, которые привели к снижению риска развития осложнений, уменьшению выраженности симптоматики и продолжительности болезни, что наряду с хорошей переносимостью препарата позволяет рекомендовать его к широкому применению у детей.

**Ключевые слова:** острые респираторно-вирусные инфекции, дети, лечение, индукторы интерферона, меглума акридон-ацетат.

**Для цитирования:** Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф., Закирова А.М., Ризванова Ф.Ф. Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 103–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108

In this article topical issues in treatment of acute respiratory infections in children and place of both exogenous interferons and interferon inducer drugs in their treatment are reviewed, including mechanisms of action, advantages and disadvantages of their application, special features of use in children. The latest clinical and laboratory data on the efficacy meglumine acridone acetate use in this pathology are given here. Depletion of inflammatory manifestations, correction of immune system imbalance were observed, leading to reduction of symptoms severity and disease duration, which, along with the good tolerability of the drug allows us to recommend it for widespread use in children.

**Key words:** acute respiratory viral infections, children, treatment, interferon inducers, meglumine acridone acetate.

**For citation:** Vakhitov H.M., Pikuza O.I., Vakhitova L.F., Zakirova A.M., Rizvanova F.F. Interferon inducers in prevention and treatment of respiratory infections in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(3): 103–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — одни из самых массовых заболеваний у детей различных возрастных групп. Несмотря на разную этиологию, ОРВИ имеют сходные эпидемиологические, патогенетические и клинические черты. Характерный для всех ОРВИ симптомокомплекс включает лихорадку, цефалгию, выраженную асте-

низацию и признаки поражения дыхательных путей. Наиболее распространены инфекции, вызванные аденовирусом, риновирусом, вирусом гриппа и парогриппа, хотя отмечено, что этиологическая структура ОРВИ непостоянна и может изменяться в течение одного эпидемиологического сезона. В современной практике для лечения больных ОРВИ обоснованно используются препараты с различными механизмами действия, одинаково эффективные как для профилактики, так и для лечения. Немаловажна и возможность их использования в разных возрастных группах пациентов. В последние десятилетия нашли широкое применение в терапии вирусных заболеваний блокаторы  $M_2$ -каналов, ингибиторы нейраминидазы, а также рекомбинантные интерфероны и индукторы интерферонов. Двум последним группам в педиатрической практике в последние годы отдается предпочтение в связи с наличием ряда преимуществ [1, 2].

Выработка интерферона — важная составляющая природного иммунитета. Признано, что интерфероны — это цитокины с широким спектром противовирусной активности, опосредующими важнейшие механизмы врожденного иммунитета. Интерфероны служат первой линией защиты организма от инфекционных агентов, значительно опережающей выработку других

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Вахитов Хаким Муратович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9339-2354

Пикуза Ольга Ивановна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2976-0807

Вахитова Лилия Фаукатовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3643-2302

Закирова Альфия Мидхатовна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2976-0807

Ризванова Фарида Фаритовна — к.м.н., асс. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6320-8034

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

специфических и неспецифических факторов резистентности, при этом они обладают контрольно-регуляторными функциями и способностью потенцировать функцию лимфоцитов. Интерфероны синтезируются клетками организма в ответ на внедрение генетически чуждых агентов, инородных белков и нуклеиновых кислот, а также ингибируют этапы репликации вирусов, что обеспечивает защиту здоровых клеток. Снижение синтеза интерферонов приводит к сдвигам кооперативных взаимодействий иммунокомпетентных клеток и нарушению иммунного гомеостаза.

В здоровом организме и при заболеваниях интерфероногенез имеет особенности и включает несколько этапов (индукция, продукция, действие, эффекты), представляющих собой своеобразную патогенетическую цепную реакцию. Интерфероны человека делят на 3 группы в зависимости от типа клеток, которые его синтезируют:  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . При этом интерферон- $\alpha$  и интерферон- $\beta$  проявляют выраженную противовирусную активность, а интерферону- $\gamma$  присуще преимущественно иммунорегуляторное и антипролиферативное действие. Биологическая активность интерферонов достаточно высока, чтобы даже при малой концентрации сделать клетку резистентной не только к вирусной, но и к бактериальной инфекции. Так, интерферон- $\alpha$  тормозит репликацию хламидий, что наряду с доказанным антипролиферативным действием, предотвращающим неопластическую трансформацию клеток и тормозящему рост опухолей, позволяет относить интерфероны к иммуномодулирующим средствам.

В последние десятилетия используется множество рекомбинантных и пегилированных препаратов интерферонов с различными вариантами введения в организм (интраназально, ректально, парентерально). При этом получены убедительные данные, что экзогенные интерфероны, будучи сложными белковыми субстратами, могут провоцировать нежелательные реакции нервной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, органов чувств, кроветворения и др. Чаще всего побочное действие отмечается при парентеральном введении препаратов интерферона. Кроме того, следует учитывать, что многократное введение экзогенного интерферона в больших дозах провоцирует усиление процессов его нейтрализации вследствие выработки в организме человека антиинтерфероновых антител [3].

Все изложенное определило поиск новых групп препаратов, не только способствующих повышению уровня собственного интерферона в организме больного ребенка, но и оказывающих меньшее побочное действие. Идея использования собственных, внутренних ресурсов по синтезу интерферона привела к тому, что в последнее десятилетие в арсенал клиницистов вошли лекарственные средства, действие которых основано на стимуляции выработки собственного интерферона — индукторы интерферонов [4, 5].

Спектр действия и механизм работы эндогенных и экзогенных интерферонов схожи, однако аутологичные интерфероны имеют ряд существенных преимуществ. Так, индуцированные интерфероны в отличие от рекомбинантных неаллергенны и не стимулируют образование в организме ребенка антител к интерферону; к тому же их воздействие на организм длительное и достаточно для оказания не только лечебного, но и профилактического эффекта. Для достижения подобного терапевтического эффекта требуются многократные введения экзогенных интерферонов в значительных дозах или увеличение концентрации, что повышает расходы на лечение, особенно при длительном использовании [3].

Важно отметить, что потенцирование индукторами интерферонов провоспалительного потенциала нейтрофильных гранулоцитов периферической крови за счет усиления генерации ими активных форм кислорода приводит к повышению биоцидных свойств крови и определяет не только их противовирусную, но и антибактериальную активность [6, 7]. При этом синтез эндогенного интерферона в организме находится под жестким цитокиновым контролем и не достигает уровня, при котором повреждаются клетки и ткани организма, что исключает переизбыток интерферона в периферическом кровотоке и, следовательно, угнетение синтеза аутологичных интерферонов по принципу отрицательной обратной связи. Индукторы интерферонов селективно инициируют синтез интерферона только у определенных групп клеток, что безопаснее и эффективнее, чем поликлональная активация экзогенными интерферонами.

К индукторам интерферонов относят разнообразные по составу высоко- и низкомолекулярные природные и синтетические соединения, объединенные способностью активировать выработку  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -классов эндогенных интерферонов в организме. Показано, что они хорошо сочетаются с рекомбинантными интерферонами, иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами, при этом их комбинации в ряде случаев приводят к потенцированию лечебного действия. Имеются сведения о том, что сочетанное использование индукторов интерферонов и других противовирусных препаратов, специфически ингибирующих вирусные ферменты, обеспечивает аддитивный и даже синергидный эффект по отношению к различным группам вирусов [8].

К патологическим состояниям, при которых эффективно использование индукторов интерферонов, можно отнести вирусные и бактериальные заболевания, а также онкологические процессы. В настоящее время в широкой клинической практике в качестве индукторов интерферона применяются различные синтетические и природные соединения, а также ряд официальных лекарственных средств. При этом препаратами выбора являются низкомолекулярные интерфероны — производные акридонук-

сусной кислоты, обладающие высокой биологической активностью, низкой токсичностью наряду с отсутствием аллергенных и мутагенных свойств. Среди широко используемых в настоящее время индукторов интерферонов из данной группы хорошо зарекомендовали себя лекарственные формы на основе меглумина акридоната (ООО «НТФФ "ПОЛИСАН") — синтетического низкомолекулярного препарата с широким спектром противовирусной активности, который, нарушая репликацию вируса и присоединение вирусных ДНК или РНК к капсидам, подавляет синтез вирусиндуцированных белков. Доказана эффективность меглумина акридоната и при широком использовании в качестве противогриппозного препарата. Низкая токсичность и отсутствие метаболического расщепления в печени позволяют использовать его также при герпетических инфекциях, в частности вызванных цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов [9–12].

Меглумин акридонат относится к ранним индукторам интерферона, поскольку пик его выработки приходится на период от 4 до 8 ч с момента приема, постепенно снижается к 24 ч от момента введения препарата и полностью исчезает через 48 ч. В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, интерферон, индуцируемый под влиянием меглумина акридоната, сохраняется в течение 72 ч. Выявлено, что меглумин акридонат способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3+, CD4+, а также количество CD16+, CD8+, CD72+. Данные свойства позволяют рекомендовать препараты на основе меглумина акридоната в качестве эффективных средств для терапии вирусных инфекций на ранних стадиях либо в качестве средств их экстренной профилактики. После приема меглумина акридоната его концентрация в крови постепенно снижается к концу первых суток. Быстрое выведение свидетельствует об отсутствии у него побочных эффектов, связанных с кумуляцией лекарственного вещества [13–17].

Меглумин акридонат регулирует цитокиновый статус, опосредующий каскад патогенетических изменений при развитии вирусных и бактериальных инфекций, — ингибирует выработку провоспалительных интерлейкинов-1, -8 и фактора некроза опухоли и активирует синтез противовоспалительных интерлейкинов-4 и -10 [18]. Препараты на основе меглумина акридоната способны усиливать клеточную чувствительность к другим иммуномодуляторам и индукторам интерферонов у пациентов разных возрастных групп. Таким образом, курсовое применение препаратов на основе меглумина акридоната обоснованно при вирусных, бактериальных и аутоиммунных заболеваниях с целью модуляции функции различных звеньев иммунитета. Имеются сведения, что меглумин акридонат активен в отношении вируса клещевого боррелиоза, вируса

Эбштейна–Барр, ротавирусов, а также демонстрирует эффективность при ревматических и других заболеваниях соединительной ткани, не только подавляя аутоиммунные реакции, но и оказывая противовоспалительное и обезболивающее действие путем дозозависимого специфического ингибирования внутриклеточного фермента цАМФ-фосфоэстеразы, что повышает чувствительность клетки к антигенному и митогенному влиянию. Как и эндогенные интерфероны, меглумин акридонат повышает выработку активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами, способствуя усилению их антимикробной активности [19–21].

Высокая заболеваемость вирусными инфекциями, особенно у детей, посещающих детские дошкольные учреждения и школы, обуславливает необходимость использования препаратов, обладающих лечебными, профилактическими и иммуномодулирующими свойствами по отношению к широкому спектру возбудителей вирусных и бактериальных инфекций, чему в полной мере удовлетворяют производные меглумина акридоната. В настоящее время этот препарат включен в стандарты лечения вторичных дефектов иммунной системы в связи со способностью регулировать интерфероногенез при иммунодефицитных и аутоиммунных состояниях и рекомендован в качестве средства неспецифической экстренной профилактики острых респираторных заболеваний в период эпидемического подъема заболеваемости в детских коллективах [22–24].

Наблюдения за детьми с частыми респираторными заболеваниями показали, что применение меглумина акридоната уменьшало частоту повторных эпизодов острых респираторных инфекций в 1,4 раза, при этом удавалось добиться достоверного сокращения сроков лечения. Это сочеталось со стойким нормализующим эффектом по отношению к составу Т-клеточного звена иммунитета. В связи с этим представляет интерес оценка клинической эффективности применения меглумина акридоната при лечении респираторных инфекций в амбулаторной практике.

**Целью данной работы** был анализ динамики клинических симптомов ОРВИ у детей на фоне приема меглумина акридоната.

### Характеристика детей и методы исследования

Нами проведен анализ результатов амбулаторного лечения 87 детей с ОРВИ в возрасте от 4 до 12 лет, обратившихся за медицинской помощью в педиатрическое отделение МУЗ «Клиника медицинского университета», г. Казань, за период 2016–2017 г. и не нуждавшихся в стационарном лечении. В исследование включались больные в 1–2-е сутки от начала заболевания, имевшие выраженные проявления катарального, респираторного и интоксикационного синдромов. Наблюдение за детьми проводилось в течение 8–12 дней от момента первого обращения.

Таблица 1. Общая характеристика детей исследуемых групп  
Table 1. General characteristics of children of the studied groups

Группа	Пол (мальчики/девочки)	Возраст, годы	Исходная тяжесть состояния, %	
			легкая	среднетяжелое
1-я (48 детей)	22/26	6,2±1,8	44	56
2-я (39 детей)	18/21	6,7±1,7	41	59

Таблица 2. Динамика клинических симптомов у детей исследуемых групп  
Table 2. Dynamics of clinical symptoms in children of the studied groups

Симптом	1-я группа			2-я группа		
	1 сут	4 сут	7 сут	1 сут	4 сут	7 сут
Кашель	2,5±0,21	1,1±0,08	0,4±0,02*	2,5±0,19	1,6±0,07	0,9±0,03
Ринит	2,4±0,09	0,9±0,02*	0,4±0,04*	2,7±0,12	1,7±0,06	0,7±0,03
Тембр голоса	1,6±0,31	0,2±0,02	0	1,4±0,22	0,2±0,04	0
Лихорадка	2,8±0,11	0,6±0,07*	0,1±0,01*	2,4±0,08	1,2±0,09	0,3±0,04
Интоксикация	2,4±0,18	0,6±0,02*	0,3±0,02	2,2±0,31	1,1±0,03	0,4±0,06
Совокупный показатель выраженности клинических симптомов	2,34±0,18	0,68±0,04*	0,24±0,02*	2,24±0,18	1,16±0,06	0,46±0,04

Примечание. \*  $p < 0,05$  при сравнении значений у детей в исследуемых группах в определенные сроки.

Эффективность терапии оценивалась по динамике следующих симптомов: кашель, ринит, изменение тембра голоса (осиплость), лихорадка, общая интоксикация, переносимость препарата. Динамика клинической симптоматики оценивалась врачом при осмотре пациента по 3-балльной шкале (0 баллов — симптом отсутствует, 3 балла — выражен максимально).

В соответствии с поставленной целью дети были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 48 детей, получавших необходимую симптоматическую терапию (назальные деконгестанты, жаропонижающие препараты и др.) в сочетании с меглумина акридон-ацетатом в возрастной дозировке по схеме в 1, 2, 4, 6, 8-е сутки. Во 2-ю группу вошли 39 детей, использовавших только симптоматические лечебные средства. В исследование не включались дети младше 4 и старше 12 лет, принимавшие другие антибактериальные или противовирусные средства (кроме меглумина акридон-ацетата), а также отказавшиеся от динамического наблюдения. Сравнимые группы были сопоставимы по срокам начала терапии, полу, возрасту, а также по исходной степени выраженности респираторного синдрома, общей интоксикации и лихорадки (табл. 1).

Результаты исследования показали у детей 1-й группы достоверное снижение интенсивности и длительности температурной реакции, уменьшение продолжительности симптомов интоксикации и быстрый регресс катаральных симптомов по сравнению с аналогичными параметрами у детей 2-й группы. Так, на фоне приема меглумина акридон-ацетата выраженность клинических симптомов в совокупности достоверно снизилась уже к 4-му дню заболевания (с 2,34 до 0,68 балла;  $p < 0,05$ ), в то время как в группе детей, получавших только симптоматическое лечение, данный показатель к аналогичному сроку составил 1,16 балла. К 7–8-му

дню наблюдения в 1-й группе выраженность клинических симптомов оценивалась в 0,24 балла, в то время как во 2-й группе — в 0,46 балла (табл. 2).

### Заключение

Показана целесообразность включения меглумина акридон-ацетата в комплекс лечения ОРВИ у детей. Важно отметить высокий профиль безопасности препарата: за время наблюдения не было выявлено побочных эффектов и аллергических реакций. Представленные результаты собственных исследований согласуются с данными ряда работ, показавших, что применение меглумина акридон-ацетата способствует нормализации показателей продукции интерферона и иммунного статуса и позволяет добиться снижения длительности отдельных эпизодов бронхита у детей и частоты его рецидивов в 2,4 раза [25–28]. Исследование иммунограммы у детей после использования меглумина акридон-ацетата выявило повышение уровня IgA в сыворотке крови и слюне, что может служить дополнительным барьером для проникновения микроорганизмов через слизистые оболочки. При своевременном назначении препарата отмечено снижение с 64 до 27% частоты сопутствующей ОРВИ бронхообструкции у больных детей с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом [29–33].

Таким образом, включение меглумина акридон-ацетата в схемы терапии ОРВИ позволяет решить ряд важных проблем за счет коррекции иммунного дисбаланса и уменьшения воспалительных проявлений, что приводит к снижению риска развития осложнений, уменьшению выраженности клинической симптоматики и продолжительности болезни. Указанные данные наряду с хорошей переносимостью препарата позволяют рекомендовать его применение в педиатрии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А., Романцов М.Г., Перминова Т.А., Кузнецов В.И., Наркайтис Л.С. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней. Антибиотики и химиотерапия 2018; 63(3–4): 28–36. [Shul'djakov A.A., Ljapina E.P., Soboleva L.A., Romantsov M.G., Perminova T.A., Kuznetsov V.I., Narkajtis L.S. The use of interferon inducers in the clinic of infectious diseases. Antibiotiki i khimioterapiya 2018; 63(3–4): 28–36 (in Russ)]
2. Селькова Е.П., Гаращенко Т.И., Гаращенко М.В. Элиминационная терапия слизистых оболочек верхних дыхательных путей в профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Вопросы современной педиатрии 2006; 5(2): 82–85. [Sel'kova E.P., Garashenko T.I., Garashhenko M.V. Elimination therapy of the mucous membranes of the upper respiratory tract in the prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. Voprosy sovremennoj pediatrii 2006; 5(2): 82–85. (in Russ)]
3. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., 2005; 368. [Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers (from molecules to drugs). Moscow, 2005; 368. (in Russ)]
4. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 192 (Romantsov M.G., Ershov F.I. Often ill children: modern pharmacotherapy. Moscow: GEOTAR-Media, 2006; 192. (in Russ)]
5. 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. Russian Journal) 2015; 4: 16–24. (in Russ)]
6. Дьякова С.Э. Оптимизация терапии (частых) острых респираторных инфекций у детей: от теории к практике. Практика педиатра 2016; 11/12: 10–13. [Dyakova S.E. Optimization of the treatment of (frequent) acute respiratory infections in children: from theory to practice. Praktika pediatrii 2016; 11/12: 10–13. (in Russ)]
7. 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., Chkhietiani R.B., Kruglova O.V. Improving the effectiveness of antibiotic therapy of chronic sepsis using a combination of cycloferon and reamberin. Antibiotiki i khimioterapiya 2012; 57(5–6): 18–26. (in Russ)]
8. Горелов А.В., Алимova И.Л., Феклисова Л.В., Целипанова Е.Е., Михайлова Е.В., Шведова Н.М., Романовская А.В., Антонова Т.И. Препараты интерферона в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Лечащий врач 2015; 1. [Gorelov A.V., Alimova I.L., Feklisova L.V., Tselipanova E.E., Mikhailova E.V., Shvedova N.M., Romanovskaya A.V., Antonova T.I. Interferon preparations in the treatment of acute respiratory viral infections and influenza in newborns and infants in the first months of life. Lechaschi Vrach 2015; 1. (in Russ)] <https://www.lvrach.ru/2015/01/15436133>
9. Сухинин В.П., Зарубаев В.В., Платонов В.Г., Коваленко А.Л., Ершов Ф.И. Защитное действие циклоферона при экспериментальной гриппозной инфекции. Вопросы вирусологии 2000; 5: 26–30. [Sukhinin V.P., Zarubaev V.V., Platonov V.G., Kovalenko A.L., Ershov F.I. The protective effect of cycloferon in experimental influenza infection. Voprosy virusologii 2000; 5: 26–30. (in Russ)]
10. Зарубаев В.В., Сухинин В.П., Слита А.В., Сироткин А.К., Коваленко А.Л. Влияние циклоферона на морфогенез и репродукцию вируса простого герпеса 1 типа в культуре клеток Vero. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова 2003; 4: 152–156. [Zarubaev V.V., Sukhinin V.P., Slita A.V., Sirotkin A.K., Kovalenko A.L. The effect of cycloferon on morphogenesis and reproduction of herpes simplex virus type 1 in Vero cell culture. Vestnik Sankt-peterburgskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii im. I.I. Mechnikova 2003; 4: 152–156. (in Russ)]
11. Зарубаев В.В., Киселев О.И., Калинина Н.А., Коваленко А.Л., Гаршинина А.В., Сироткин А.К., Беляевская С.В., Романцов М.Г. Влияние противовирусных препаратов различного механизма действия на морфогенез возбудителя инфекции у животных, вызванной особо патогенными вирусами гриппа. Экспериментальная и клиническая фармакология 2011; 3: 17–21. [Zarubaev V.V., Kiselev O.I., Kalinina N.A., Kovalenko A.L., Garshiniina A.V., Sirotkin A.K., Belyaevskaya S.V., Romantsov M.G. The effect of antiviral drugs of different mechanisms of action on the morphogenesis of the pathogen in animals caused by especially pathogenic influenza viruses. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya (Experimental and Clinical Pharmacology) 2011; 3: 17–21. (in Russ)]
12. Zharubaev V.V., Slita A.V., Krivitskaya V.Z., Sirotkin A.K., Kovalenko A.L., Chatterjee N.K. Direct antiviral effect of cycloferon (10-carboxymethyl-9-acridadone) against adenovirus type 6 in vitro. Antiviral Res 2003; 58(2): 131–137.
13. Алимбарова Л.М. Применение Циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ (клинический обзор). Практическая медицина 2014; 7(83): 168–171. [Alimbarova L.M. The use of Cycloferon in the treatment and prevention of influenza and SARS (clinical review). Prakticheskaya meditsina (Practical Medicine) 2014; 7(83): 168–171. (in Russ)]
14. Исаков В.А., Романцов М.Г., Каболова И.В., Ерофеева М.К., Водейко Л.П., Смагина А.Н. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. Русский медицинский журнал 2011; 23: 1–8. [Isakov V.A., Romantsov M.G., Kabolova I.V., Erofeeva M.K., Vodeyko L.P., Smagina A.N. The effectiveness of cycloferon in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections. Russkii meditsinskii zhurnal (Russian Medical Journal) 2011; 23: 1–8. (in Russ)]
15. Циклоферон в клинической практике. Методические рекомендации для врачей. Под ред. В.А. Исакова. СПб., 2002; 48. [Cycloferon in clinical practice: guidelines for doctors. V.A. Isakov (ed.). SPb., 2002; 48. (in Russ)]
16. Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Индуктор интерферона – циклоферон: Итоги и перспективы клинического применения. Рекомендации для врачей. СПб.: Семакс, 2007; 24. [Romantsov M.G., Kovalenko A.L. Interferon inducer – cycloferon: Results and prospects of clinical use. Recommendations for doctors. SPb.: Semax, 2007; 24. (in Russ)]
17. Алимбарова Л.М. Применение циклоферона для лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Клиническая медицина 2015; 93(3): 57–63. [Alimbarova L.M. The use of cycloferon for the treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infections. Klinicheskaya meditsina (Clinical medicine. Russian Journal) 2015; 93(3): 57–63. (in Russ)]
18. Коваленко А.Л., Казаков В.И., Сухинин В.П., Казаков В.И., Слита А.В. Исследование внутриклеточной локализации циклоферона, связывание его с ДНК и стимуляции экспрессии цитокинов в клетках при воздействии циклоферона. Цитология 2000; 7: 659–664. [Kovalenko A.L., Kazakov V.I., Sukhinin V.P., Kazakov V.I., Slita A.V. The study of the intracellular localization of cycloferon, its binding to DNA and the stimulation of cytokine expression in cells when exposed to cycloferon. Tsitologiya (Cell and Tissue Biology) 2000; 7: 659–664. (in Russ)]

19. Черникова А.А., Гордеев А.В., Бениова С.Н. Иммунотерапия иксодового клещевого боррелиоза у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(3): 120–123. [Chernikova A.A., Gordeets A.V., Beniova S.N. Immunotherapy of Ixodes tick-borne borreliosis in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(3): 120–123. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-121-124
20. Хмилевская С.А., Зайцева И.А. Индукторы интерферона в терапии больных дошкольного возраста с реактивацией Эпштейн–Барр вирусной инфекцией. Экспериментальная и клиническая фармакология 2016; 6: 24–29. [Khmilevskaya S.A., Zaitseva I.A. Interferon inducers in the treatment of preschool-aged patients with Epstein–Barr reactivation with a viral infection. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya (Experimental and Clinical Pharmacology) 2016; 6: 24–29. (in Russ)]
21. 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. Meglumine acridone acetate in the treatment of rotavirus gastroenteritis in children. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya (Experimental and Clinical Pharmacology) 2013; 10: 16–19. (in Russ)]
22. Применение циклоферона для экстренной профилактики ОРВИ в организованных детских и подростковых коллективах. Методические рекомендации № 23 Департамента здравоохранения Москвы. Под ред. Е.А. Дегтяревой. М., 2008; 24. [The use of cycloferon for emergency prevention of SARS in organized children and adolescent groups. Methodical recommendations № 23 of the Moscow Department of Health. E.A. Degtyareva (ed.). Moscow, 2008; 24. (in Russ)]
23. Применение циклоферона для экстренной профилактики и лечения ОРВИ и гриппа в детских и подростковых коллективах. Рекомендации для врачей-педиатров. СПб.: Медицина, 2011; 23. [The use of cycloferon for emergency prevention and treatment of SARS and influenza in children and adolescent groups. Recommendations for pediatricians. SPb.: Meditsina, 2011; 23. (in Russ)]
24. Кирилина С.А. Стандарты диагностики и лечения гриппа и ОРВИ. Циклоферон — опыт клинического использования. Практика педиатра 2018; 1: 24–29. [Kirilina S.A. Standards for the diagnosis and treatment of influenza and ARVI. Cycloferon — experience of clinical use. Praktika peditra 2018; 1: 24–29. (in Russ)]
25. Думова С.В. Возможности использования циклоферона в педиатрии. Практика педиатра 2017; 4: 3–6. [Dumova S.V. The possibilities of using cycloferon in pediatrics. Praktika peditra 2017; 4: 3–6. (in Russ)]
26. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Синтетические индукторы интерферона в лечении и профилактике острых воспалительных заболеваний дыхательных путей. Поликлиника 2015; 3: 117–120. [Shabanov P.D., Mokrenko E.V. Synthetic interferon inducers in the treatment and prevention of acute inflammatory diseases of the respiratory tract. Poliklinika 2015; 3: 117–120. (in Russ)]
27. Романцов М.Г. Циклоферон — современное средство профилактики респираторных заболеваний у детей. Поликлиника 2015; 5(1): 83–84. [Romantsov M.G. Cycloferon — a modern means of preventing respiratory diseases in children. Poliklinika 2015; 5(1): 83–84. (in Russ)]
28. Пикуза О.И., Вахитов Х.М., Закирова А.М., Генералова Е.В. Перспективы использования индукторов интерферона (циклоферона) в педиатрической практике. Практика педиатра 2015; 11–12: 11–15. [Pikuza O.I., Vakhitov Kh.M., Zakirova A.M., Generalova E.V. Prospects for the use of interferon inducers (cycloferon) in pediatric practice. Praktika peditra 2015; 11–12: 11–15. (in Russ)]
29. 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: mechanisms of action and new perspectives of application in clinical practice. Klinicheskaya meditsina (Clinical medicine. Russian Journal) 2015; 9: 46–51. (in Russ)]
30. Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазин П.В., Мазин В.П., Коваленко А.Л., Заплутанов В.А. Клиническая эффективность иммуномодулятора циклоферона (таблетки) при вирусных инфекциях органов дыхания. Систематический обзор и мета-анализ. Терапевтический архив 2017; 11: 43–53. [Mazina N.K., Sheshunov I.V., Mazin P.V., Mazin V.P., Kovalenko A.L., Zaplutanov V.A. Clinical efficacy of the immunomodulator cycloferon (tablets) for viral infections of the respiratory system. Systematic review and meta-analysis. Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive) 2017; 11: 43–53. (in Russ)] DOI: 10.17116/terarkh2017891183-91
31. Мазина Н.К., Мазин П.В., Коваленко А.Л. Клиническая эффективность циклоферона при ВИЧ- и герпесных инфекциях у детей и взрослых. Систематический обзор и результаты мета-анализа. Медицинские новости Грузии 2018; 9: 121–129. [Mazina N.K., Mazin P.V., Kovalenko A.L. Clinical efficacy of cycloferon in HIV and herpes infections in children and adults. Systematic review and results of meta-analysis. Meditsinskie novosti Gruzii (Georgian Medical News) 2018; 9: 121–129. (in Russ)]
32. Харитонов Л.А., Ибрафилова О.Е. Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 3: 98–104. [Kharitonov L.A., Israfilova O.E. Experience of using cycloferon in the complex therapy of recurrent infections of the respiratory tract in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 3: 98–104. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-98-XX
33. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речанова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. Терапевтический архив 2016; 11: 76–82. [Trukhan D.I., Mazurov A.L., Rechapova L.A. Acute respiratory viral infections: topical issues of diagnosis, prevention and treatment in the practice of the therapist. Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive) 2016; 11: 76–82. (in Russ)] DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82

Поступила: 20.03.19

Received on: 2019.03.20

**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.