

Влияние комбинированного интерферон-альфа-содержащего препарата на течение респираторных заболеваний у часто болеющих детей

А.М. Закирова^{1✉}, azakirova@gmail.com, Т.Б. Мороз², Д.Т. Шаяпова^{1,2}, А.Г. Кадриев¹, Л.Ю. Пальмова¹, Э.Л. Рашитова¹, А.Е. Зотова¹, Л.А. Хайруллина¹, Р.П. Киселев¹, Д.А. Кадриев³

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Центральная городская клиническая больница №18; 420087, Россия, Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2А

³ Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, д. 76, к. 3

Резюме

Введение. Острые респираторные вирусные инфекции занимают ведущее место в структуре инфекционных заболеваний. Существует множество средств, способных воздействовать на отдельные звенья иммунного ответа.

Цель. Проанализировать результативность системного применения комбинированного лекарственного средства, содержащего интерферон (ИФН) α -2b и комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), в терапии респираторных заболеваний у часто болеющих детей.

Материалы и методы. Обследованы 103 часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями ребенка 2–12 лет. При поступлении детям включали в терапию комбинированное лекарственное средство, содержащее ИФН α -2b и КИП (Кипферон®) ректально. Дети контрольной группы (n = 32) получали стандартную терапию.

Результаты. Дети, поступающие в стационар в первые дни заболевания (66,02%), в основном были в среднетяжелом состоянии (96,12%), у 81,55% были симптомы интоксикации, катаральные явления и респираторный синдром. При сравнении сроков от начала болезни до назначения детям препарата Кипферон® были установлены достоверно значимые различия. Введение препарата в ранние сроки заболевания способствовало более быстрой ликвидации всех симптомов в основной группе и группе сравнения: лихорадка купировалась через $1,76 \pm 0,33$ и $2,05 \pm 0,29$ дня соответственно с момента поступления в стационар, что составило в среднем на 2 дня меньше, чем в группе контроля. Переход в продуктивный кашель наступал в основной группе через $3,25 \pm 0,27$, в группе сравнения – через $5,23 \pm 0,31$, в контрольной – через $8,19 \pm 0,42$ дня. У пациентов основной группы и группы сравнения сроки пребывания в стационаре были существенно меньше ($8,04 \pm 0,81$ дня), чем в контрольной группе. Также гематологические показатели нормализовывались в более ранние сроки.

Обсуждение. Ректальное применение препаратов рекомбинантного ИФН α -2b в виде суппозитория этиопатогенетически и иммунологически обосновано.

Заключение. В статье представлены результаты применения препарата Кипферон®. Препарат способствовал сокращению сроков интоксикации, лихорадки, нормализации аускультативной картины в легких, показателей иммунного статуса при включении в комплексную терапию острых респираторно-вирусных инфекций у детей.

Ключевые слова: дети, респираторные заболевания, иммунитет, интерферон α -2b, иммуноглобулины, Кипферон®

Для цитирования: Закирова А.М., Мороз Т.Б., Шаяпова Д.Т., Кадриев А.Г., Пальмова Л.Ю., Рашитова Э.Л., Зотова А.Е., Хайруллина Л.А., Киселев Р.П., Кадриев Д.А. Влияние комбинированного интерферон-альфа-содержащего препарата на течение респираторных заболеваний у часто болеющих детей. *Медицинский совет.* 2023;17(12):32–44. <https://doi.org/10.21518/ms2023-202>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of a combined interferon-alpha-containing drug on the course of respiratory diseases in frequently ill children

Alfiya M. Zakirova^{1✉}, azakirova@gmail.com, Tatiana B. Moroz², Dilyara T. Shayapova^{1,2}, Albert G. Kadriev¹, Lyubov Yu. Palmova¹, Elina L. Rashitova¹, Arina E. Zotova¹, Leila A. Khairullina¹, Roman P. Kiselev¹, Danil A. Kadriev³

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Central City Clinical Hospital No. 18; 2A, Richard Sorge St., Kazan, 420087, Russia

³ Kazan (Volga Region) Federal University; 76, Bldg. 3, Karl Marx St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Introduction. Acute respiratory viral infections hold a dominant place in the infectious diseases pattern. There are many drugs that can affect separate arms of the immune response.

Aim. To analyze the effectiveness of the systemic use of a combined drug containing interferon- α -2b and a complex immunoglobulin preparation in the treatment of respiratory diseases in frequently ill children.

Material and methods. We examined 103 children aged 2–12 years. Upon admission, the children were treated with a combined drug containing interferon α -2b and a complex immunoglobulin preparation (CIP) (Kipferon®) rectally. Children in the control group received standard therapy.

Results. Children were admitted to the hospital in the first days of the disease (66.02%), mainly in the moderate form of the disease (96.12%). 81.55% had symptoms of intoxication, catarrhal phenomena and respiratory syndrome. Comparing the time from the onset of the disease when prescribing IFN- α -2b to children, their significantly significant differences were established. Introduction in the early stages of the disease contributes to a faster elimination of all symptoms: fever stopped on average ($M \pm SD$) after 1.76 ± 0.33 and 2.05 ± 0.29 days, respectively, from the moment of admission to the hospital, which was on average 2 days less than in the control group. The transition to a productive cough in the main group occurred on average ($M \pm SD$) after 3.25 ± 0.27 days, in the comparative group – after 5.23 ± 0.31 , in the control group – after 8.19 ± 0.42 days. In patients of the main and comparative groups, the length of stay in the hospital was significantly shorter – on average ($M \pm SD$) 8.04 ± 0.81 days than in the control group – 10.56 ± 1.42 days. Hematological parameters returned to normal at an earlier time.

Discussion. Rectal route of recombinant IFN- α -2b delivery as suppositories is substantiated with regard to etiopathogenesis and immunology.

Conclusion. The article presents the outcomes of the clinical use of Kipferon® as part of the combination therapy and prevention of complications of acute respiratory viral infections in children: reduced duration of intoxication, fever, faster improvement of the auscultatory status of the lungs, improvement of immune status indicators.

Keywords: children, respiratory diseases, immunity, interferon α -2b, immunoglobulins, Kipferon®

For citation: Zakirova A.M., Moroz T.B., Shayapova D.T., Kadriev A.G., Palmova L.Yu., Rashitova E.L., Zotova A.E., Khairullina L.A., Kiselev R.P., Kadriev D.A. Influence of a combined interferon-alpha-containing drug on the course of respiratory diseases in frequently ill children. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):32–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-202>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) стойко занимают ведущее место в структуре инфекционных заболеваний, особенно в детской инфекционной патологии. В России ОРВИ ежегодно регистрируют примерно на уровне 70–80 тыс. заболеваний на 100 тыс. населения детского возраста (в 3,3 раза выше, чем у взрослых) без тенденции к снижению. Во многих странах в связи со сложными климатическими условиями и общей экологической ситуацией инфекционная респираторная патология занимает особое место среди всей заболеваемости [1, 2].

Доказано, что выраженность и быстрота развития клинических проявлений инфекционных заболеваний, в том числе ОРВИ, обусловлены как свойствами возбудителя и массивностью инвазии, так и активностью факторов иммунной защиты, направленных на ограничение репродукции возбудителя, его элиминацию и восстановление структурно-функциональных нарушений в организме заболевшего [2].

С развитием науки пришло понимание термина «иммунитет», а с развитием фармацевтической технологии началась разработка лекарственных средств, способных воздействовать на отдельные звенья иммунного ответа [3], в том числе и для развития у ребенка приобретенного иммунитета с формированием иммунной памяти к патогену. Так появилась новая фармакологическая группа лекарственных средств – иммуномодуляторы, которые прошли доклинические и клинические испытания, являются препаратами химической и биологической природы. Их прием в терапевтических дозах восстанавливает нарушенную инфекционными агентами иммунную

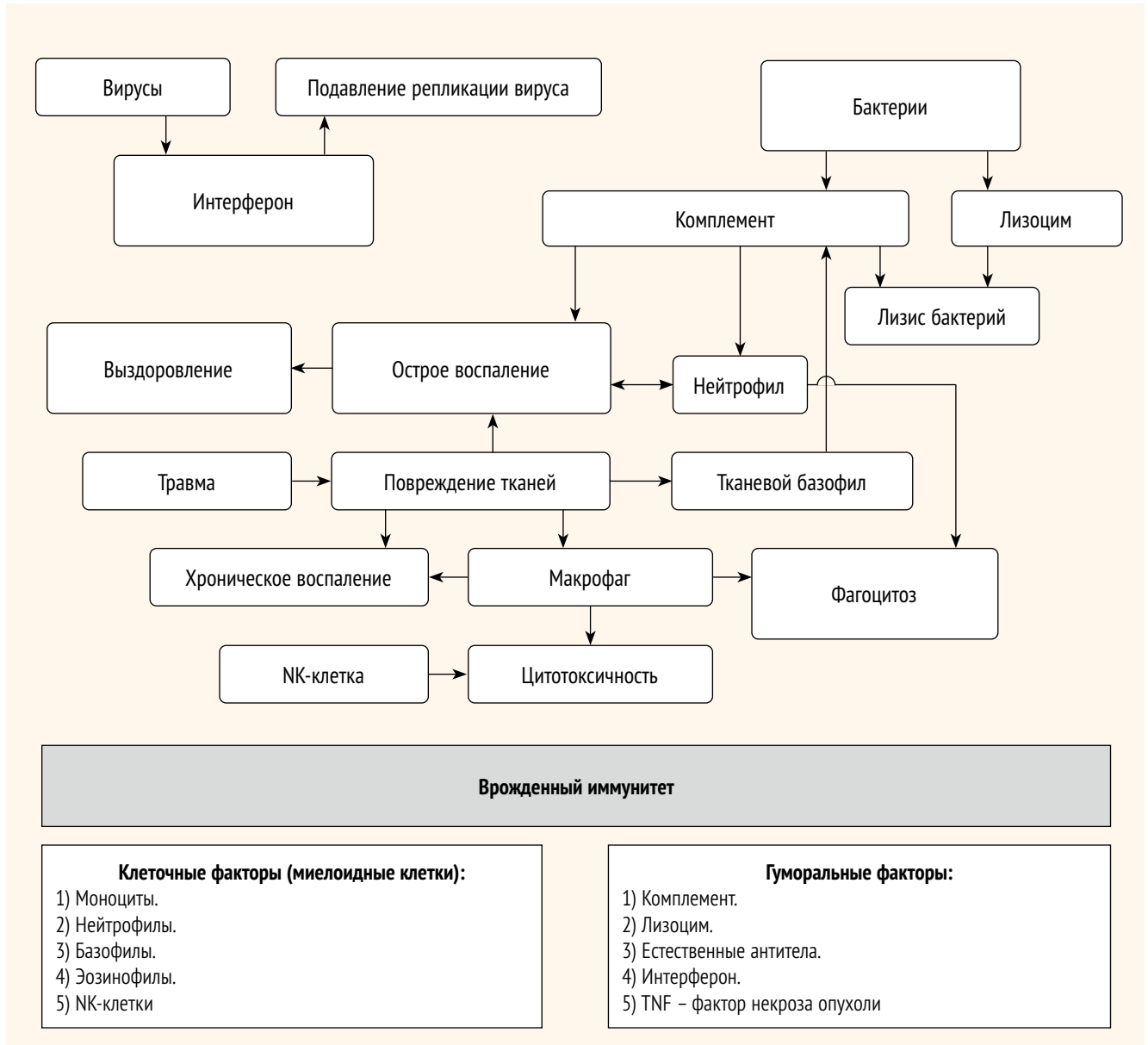
защиту организма путем модулирования (угнетения или стимуляции) реакции иммунитета [4].

В современных условиях одними из наиболее востребованных иммуномодуляторов являются препараты на основе фрагментов бактерий, химически чистые иммуномодуляторы и препараты, связанные с интерферонами (ИФН) как звеном иммунной защиты. Первая группа препаратов на основе фрагментов бактерий относится к препаратам экзогенного происхождения. Их действие направлено на фагоцитарные клетки, при этом повышается уровень провоспалительных цитокинов, активируются клетки адаптивного иммунитета, включается гуморальный иммунитет. Данные препараты назначают для профилактики и в острый период развития заболевания. В ряде работ указано повышение активности В-клеток и формирование иммунной памяти против возбудителей [5–9].

Химически чистые иммуномодуляторы представляют вторую группу препаратов. Их фармакологическое действие выражается в повышении активности клеток врожденного иммунитета (*рис. 1*) [1, 3, 10–16], что приводит к усилению цитотоксической активности натуральных киллеров, антителообразования к Т-зависимым и Т-независимым антигенам животного и микробного происхождения [17–20].

Препараты, связанные с ИФН, являются третьей группой и подразделяются на индукторы ИФН и препараты, имеющие в составе ИФН α -2b. Зарегистрировано несколько препаратов, в состав которых, помимо ИФН α -2b, входят такие активные вещества, как витамины и продукты аминокислот [4]. Также существуют комбинированные препараты ИФН α -2b, в частности, с комплексом иммуноглобулинов (специфических и неспецифических антител).

● **Рисунок 1.** Механизм врожденного иммунного ответа [16]
 ● **Figure 1.** Mechanism of innate immune response [16]



Спектр действия препарата складывается из противовирусного, антибактериального и иммуномодулирующего эффекта [21, 22].

Установлено, что на разных этапах развития организма продуцируются ИФН, отличающиеся по структуре и биологическому действию. Так, у детей первых месяцев жизни продуцируется ранний ИФН с более низкими противовирусными и антипролиферативными свойствами. Дети раннего возраста способны продуцировать ИФН-α в несколько раз больше, чем взрослые [23]. Однако ранний ИФН имеет сниженную активность и не способен обеспечить надежную противовирусную защиту и иммуномодулирующую активность. Кроме того, противовирусный иммунитет ребенка отличается от иммунитета взрослого человека физиологической незрелостью и имеет свои особенности. В период новорожденности грудничков надежно защищают материнские антитела, но уже к 6 мес.

организм ребенка начинает продуцировать собственные иммуноглобулины классов IgM и IgG. Наряду с этим у грудничков наблюдается дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета (повышенное соотношение CD4/CD8), незрелость Т-клеточного звена и ограниченная способность к формированию иммунологической памяти за счет физиологически сниженной продукции антител. В раннем и младшем детском возрасте организм ребенка становится способен к активной продукции IgG, параллельно происходит процесс перестройки гемопоэза, созревания лимфоцитов и формирования местного иммунитета слизистых оболочек, что создает предпосылки к реализации аллергических реакций (аутоиммунная патология, атопия). В школьном возрасте идет активное созревание механизмов адаптивного иммунитета, завершается перестройка гемопоэза. Анатомо-физиологической незрелостью иммунной системы объясняется

высокая восприимчивость детей младшего возраста к инфекционным агентам¹ [24, 25].

Наиболее оптимальным для лечения и профилактики ОРВИ различной этиологии у пациентов всех возрастов признано применение рекомбинантных ИФН α -2b [23, 26]. Их эффективность увеличивается при условии применения препаратов с момента появления первых симптомов заболевания [27, 28].

В России ежегодно регистрируется порядка 18 млн обращений к врачу-педиатру с симптомами ОРВИ в течение первых трех и трех-пяти суток от начала заболевания. С точки зрения патофизиологии указанные временные промежутки относятся к разным стадиям инфекционного процесса [29]. В связи с этим необходимо учитывать фармакологические цели назначения ИФН α -2b пациентам в течение первых трех суток от начала появления симптомов ОРВИ и уже при течении заболевания более трех суток [30–33].

В настоящее время иммунную систему принято разделять на систему врожденного и адаптивного иммунитета [34]. При инфекционных респираторных заболеваниях крайне важно подключение обеих систем к защите организма [35–37]. На первом этапе в ответ на внедрение вируса инфицированные клетки начинают производить ранние ИФН – ИФН- α и ИФН- β , представляющие собой активные медиаторы врожденного противовирусного иммунитета. Под воздействием ИФН в здоровых неинфицированных вирусом клетках организма запускается синтез защитных противовирусных белков, которые не дают вирусам размножаться, тем самым создавая защитный противовирусный статус клеток [10, 38]. Выработка собственных ИФН – неспецифический физиологический механизм, всегда возникающий в ответ на проникновение различных вирусов. В случаях, когда количество собственного вырабатываемого ИФН недостаточно, а другие иммунные механизмы противовирусной защиты еще не успели активизироваться, силы организма слабеют и начинают проявляться симптомы вирусной инфекции.

На втором этапе иммунного ответа подключается адаптивная иммунная система, когда антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки и др.) захватили образцы патогена [39]. Подключаются В-лимфоциты, синтезируются специфические иммуноглобулины. Важнейшим этапом работы адаптивного иммунитета является смена Т-хелперов 1-го типа на Т-хелперы 2-го типа, т. е. переход от острого воспаления в стадию разрешения патологического процесса [1, 10, 12, 13, 39, 40].

При возникновении риска присоединения вторичной бактериальной инфекции, предупреждения возможных осложнений и формирования иммунной памяти к патогену важной задачей для организма является подключение системы адаптивного иммунитета.

Поскольку одним из клинических проявлений недостаточности иммунного ответа при ОРВИ являются

вторичные бактериальные осложнения, представляется актуальным использование лекарственных препаратов, сочетающих антивирусные, антибактериальные и антиоксидантные антитела, принадлежащие к различным классам иммуноглобулинов [41, 42]. Так, в 1957 г. А. Isaacs et al. открыли белок ИФН и рассматривали его как фактор, определяющий феномен вирусной интерференции, т. е. способности задерживать развитие в клетках вирусов. Речь шла о неспецифической резистентности, индуцируемой самими вирусами и распространяющейся не только на вирус-индуктор, но и на другие агенты [43]. В это время начались работы по изучению свойств данного белка и возможности его использования для защиты от вирусной инфекции. Далее, в 1960 г., были проведены первые успешные исследования на добровольцах с обезьяньим ИФН [25, 44, 45].

Отечественные исследования успешно проходили по двум направлениям. Так, в НИИ гриппа АМН СССР (лаборатория интерферона) под руководством А.А. Смородинцева изучали возможности индукции ИФН живыми вакцинами² [46]. В Институте эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи разрабатывали основы производства и создания на лейкоцитах человека препарата лейкоцитарного ИФН по авторской методике В.Д. Соловьева [47]. Технологию производства препарата лейкоцитарного ИФН освоили в последующем в Болгарии, Японии, Великобритании, США [48–50].

Лекарственные препараты на основе рекомбинантных ИФН представлены на современном фармацевтическом рынке и все более активно применяются в комплексной терапии многих вирусных [50–52] и онкологических [53] заболеваний.

Таким образом, перед практикующим врачом стоит задача не только лечения респираторных вирусных заболеваний, но и предупреждения осложнений и выбора подходящего иммуномодулирующего средства с наиболее выраженными в этом отношении фармакодинамическими свойствами. Таким препаратом является Кипферон® в лекарственной форме суппозитория, который представляет собой комбинированный препарат, содержащий два активных действующих вещества: ИФН α -2b и многофункциональный набор специфических и неспецифических иммуноглобулинов А, М, G, что обеспечивает эффективную элиминацию вирусных, бактериальных и внутриклеточных патогенов при респираторных заболеваниях³.

Системный механизм действия препарата Кипферон® при респираторных инфекциях обусловлен активными действующими веществами в его составе и реализуется на слизистой оболочке кишечника. На поверхности слизистой оболочки активные компоненты препарата Кипферон® взаимодействуют с мембранными рецепторами иммунокомпетентных клеток лимфоидной

² Смородинцев А.А. *Теория и практика индукции интерферона: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* Л.; 1969. 36 с.; Осидак Л.В. *Обоснование безвредности и профилактической активности живых вирусных вакцин-индукторов интерферона у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* Л.; 1973. 24 с.

³ Государственный реестр лекарственных средств. Кипферон®. Номер регистрации P N000126/01, дата регистрации 28.02.2011. Режим доступа: https://grls.rsmnzdrazv.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7c82f4cd-805f-4141-8bf8-de9f5678cc6a.

¹ Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь – декабрь 2018 г. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь – декабрь 2018. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277.

ткани пейеровых бляшек (Т; В-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги и др.). Далее активированные иммунокомпетентные клетки, способные сами продуцировать ИФН α -2b, размножаются и распространяются по лимфатическому и кровеносному руслу. Таким образом, происходит усиление системного иммунного ответа за счет механизма рециркуляции лимфоцитов.

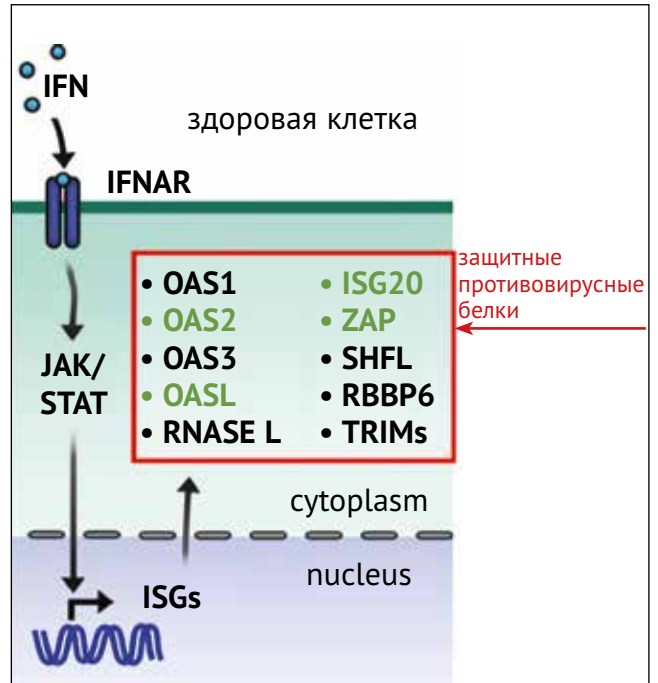
ИФН α -2b связывается со специфическими мембранными рецепторами IFNAR1 (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1) и IFNAR2 и запускает внутриклеточный сигнальный путь, активирующий определенные гены на ДНК клетки, кодирующие синтез защитных противовирусных белков. Защитные белки блокируют репликацию вируса внутри клетки, сборку вирусных частиц и дальнейшее распространение и образование вирусных копий. Клетка становится устойчивой к проникновению и размножению вируса и сохраняет свою целостность и функцию – приобретает защитный противовирусный статус (рис. 2) [54, 55].

Антитела классов А, М, G, входящие в состав препарата Кипферон®, способны распознавать и связывать антиген посредством агглютинации, нейтрализации и преципитации, взаимодействуя с иммунокомпетентными клетками лимфоидной ткани пейеровых бляшек, способны также запускать механизмы клеточной (активация НК-клеток) и комплемент-зависимой цитотоксичности.

Кроме того, иммуноглобулиновый компонент в качестве активного действующего вещества в составе Кипферона® был выбран неслучайно. За счет добавления белкового компонента увеличивается время сохранения противовирусной активности рекомбинантного ИФН α -2b на поверхности слизистой, так как иммуноглобулиновый компонент замедляет процесс инактивации рекомбинантных цитокинов (в том числе ИФН) в агрессивных средах организма. Более того, действие ИФН α -2b и антител в очаге инфекции – однонаправленное, обеспечивающее воздействие как на внутриклеточные, так и на внеклеточные формы возбудителей инфекций (вирусы, бактерии и внутриклеточные формы жизни)⁴ [54].

Препараты рекомбинантного ИФН- α доступны для применения в различных лекарственных формах как для местного, так и для системного воздействия. Среди лекарственных форм для системного применения следует особо выделить ректальные суппозитории как наиболее удобную лекарственную форму для педиатрической практики, поскольку у детей повышен рвотный рефлекс в связи с анатомо-физиологическими особенностями [56]. Местная лекарственная форма рекомбинантного ИФН α -2b в виде суппозитория, в отличие от парентеральных форм, не обладает иммуногенностью, т. е. не сопровождается увеличением в сыворотке крови титра анти-ИФН-антител, обеспечивает максимальную внутриочаговую концентрацию ИФН α -2b при значительном уменьшении системных побочных эффектов по сравнению с парентеральными формами экзогенного

● **Рисунок 2.** Механизм действия интерферона α -2b [55]
 ● **Figure 2.** Mechanism of action of interferon α -2b [55]



IFN – интерферон; IFNAR (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit) – субъединица альфа- и бета-рецепторов интерферона; JAK/STAT – внутриклеточный сигнальный путь; ISGs (Interferon-Stimulated Gene) – гены, стимулируемые интерфероном.

ИФН. Ректальные суппозитории удобно применять детям с рождения. При ректальном введении ИФН α -2b пик концентрации ИФН в сыворотке крови практически не уступает внутримышечному пути введения [57]. Замедленное всасывание ИФН α -2b при ректальном введении позволяет поддерживать высокую концентрацию ИФН в сыворотке крови. Показано, что у часто и длительно болеющих детей в острой фазе респираторной инфекции имеется выраженный дефицит ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови, отмечается недостаточность Т-клеточного звена иммунного ответа [56, 58]. Применение комбинированного препарата, содержащего ИФН α -2b и антитела, у детей с рекуррентными респираторными инфекциями является обоснованным. Так, было отмечено, что назначение иммунобиологического препарата Кипферон® в комплексной терапии респираторных инфекций у часто болеющих детей укорачивает длительность течения заболевания, способствует элиминации респираторных вирусов, нормализует показатели иммунной системы, положительно влияет на состояние микрофлоры дыхательных путей и предотвращает осложнения и рецидивы респираторных заболеваний в течение 1 года после курса лечения [56, 58].

Таким образом, заслуживает внимания значимость применения препаратов, воздействующих на иммунитет на различных этапах инфекционно-воспалительных процессов у детей.

Цель – проанализировать результативность системного применения комбинированного лекарственного средства Кипферон®, содержащего ИФН α -2b и комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), в терапии респираторных заболеваний у часто болеющих детей.

⁴ Рубальский О.В. *Рекомбинантные цитокины и их влияние на инфекционный процесс: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* М.; 2000. 43 с.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2022 по 2023 г. было изучено состояние здоровья у 103 часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями детей в возрасте от 2 до 12 лет, которые были госпитализированы в пульмонологическое отделение детского стационара Центральной городской клинической больницы №18 (г. Казань) с диагнозами «острый рецидивирующий обструктивный бронхит», «внебольничная пневмония», «ринофарингит», «тонзиллофарингит». При поступлении дети были разделены на три группы, которые не имели между собой значимых различий по возрасту, полу и формам заболевания. Основную группу составили 36 детей, поступившие в 1-е сутки заболевания. В группу сравнения вошли 35 детей, которые поступили в стационар на 3–4-е сутки. Контрольную группу составили 32 ребенка, получавшие стандартный комплекс терапии согласно протоколам лечения нозологических форм. Около половины всех обследованных пациентов (48,54%) были мужского пола.

Диагностику острых респираторных заболеваний у всех детей, поступивших на лечение в стационар, проводили по стандартам: анализ анамнестических данных, результатов физикального и лабораторно-инструментального обследования, включая общие анализы крови и мочи, гемограмму, биохимический анализ крови, рентгенографию органов грудной клетки, спирометрию, пульсоксиметрию. Для оценки эффективности лечения использовали результаты физикального осмотра, динамику жалоб (катаральных явлений, болей в горле, недомогания, слабости, вялости, нарушений аппетита, головной боли, осиплости, кашля, одышки).

Все дети, поступившие на лечение в стационар, получали терапию по стандарту: диетотерапия, оральная регидратация, патогенетическая терапия с включением антибактериальных средств, симптоматическое лечение кашля, катаральных явлений, поливитамины.

При поступлении после получения письменного информированного согласия родителей в комплекс общепринятой терапии пациентов основной группы и группы сравнения было включено комбинированное лекарственное средство, содержащее ИФН α -2b и КИП (Кипферон[®], ООО «Биннофарм Групп», Россия⁵) по 1 суппозиторию дважды в день на протяжении 7 дней. Данный курс выбран нами с учетом средней длительности пребывания ребенка в стационаре с указанными нозологическими формами заболеваний. Состав препарата Кипферон[®] в суппозиториях представлен следующими активными веществами: ИФН α -2b человеческий рекомбинантный 500 000 МЕ и КИП 200 мг – иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgA + IgM].

Дизайн исследования: проспективное открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование по изучению эффективности лечения респираторных заболеваний с включением в комплекс общепринятой

терапии препарата Кипферон[®] в суппозиториях у детей, относящихся к диспансерной группе часто болеющих.

В интерпретации полученных результатов исследования у наблюдаемых групп детей использовали методы статистического анализа с использованием пакета стандартных программ STATISTICA 12.0 и методы визуализации на основе пакета Microsoft Excel. Достоверность различий исходных величин зависимых выборок (т.е. внутри групп) оценивали с помощью непараметрического критерия Уилкоксона, достоверность различий средних величин независимых выборок (т.е. между двумя группами) оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. При статистической обработке данных применяли методы вариационной статистики (относительные показатели рассчитывались с определением доверительных границ колебаний показателей с вероятностью безошибочного прогноза 95%). При анализе количественных показателей проводился расчет средних арифметических величин и средних квадратических отклонений – $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Родители заболевших детей обращались за медицинской помощью в поликлинику или приемный покой стационара по месту жительства в первые дни заболевания (66,02%) в основном со среднетяжелой формой (96,12%). В 81,55% случаях отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр в первые сутки, у остальных – по истечении 24 ч от начала болезни. У большинства детей повышение температуры тела сопровождалось развитием симптомов интоксикации, катаральных явлений и кашля. В первые сутки от начала заболевания кашель отмечался у 79,61% детей. В 85,43% случаев появление кашля наблюдалось с первых суток заболевания. Симптомы интоксикации отмечались на 2-й день болезни, принимая максимальную выраженность к 3–4-му дню. У 28,16% детей регистрировались воспалительные изменения в носо- и ротоглотке в виде фарингита, назофарингита и фаринготонзиллита.

Показатели содержания количества нейтрофилов и моноцитов позволяют оценить системы врожденного иммунитета [59]. Результаты общего анализа крови в остром периоде заболевания выявили достоверное увеличение содержания общих лейкоцитов за счет гранулоцитов. Так, с учетом анатомо-физиологических особенностей детского организма и различных нозологических форм изучаемых воспалительных поражений средние значения ($M \pm SD$) сегментоядерных нейтрофилов составили $6,82 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерных – $0,47 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ (из них при пневмонии средние значения достигали $4,71 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$), моноцитов – $9,47 \pm 1,36 \times 10^9/\text{л}$ (из них при пневмонии средние значения достигали $12,78 \pm 2,13 \times 10^9/\text{л}$); при этом снижалось количество общих лимфоцитов до $2,11 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$.

В исследовании были оценены показатели гуморального звена иммунитета по уровню сывороточных иммуноглобулинов. Так, по данным иммунограммы при

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Кипферон[®]. Номер регистрации P N000126/01, дата регистрации 28.02.2011. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7c82f4cd-805f-4141-8bf8-de9f5678cc6a.

поступлении у пациентов всех исследуемых групп IgA составил в среднем $0,81 \pm 0,07$ г/л, значительно снижаясь при внебольничной пневмонии. IgM составил $1,72 \pm 0,13$ г/л, более значительно повышаясь до $2,38 \pm 0,74$ при внебольничной пневмонии. Уровень IgG у всех обследованных пациентов при поступлении составил $7,54 \pm 2,13$ г/л, при этом нами была отмечена разница в показателях – снижение $3,96 \pm 0,63$ г/л у часто и длительно болеющих дошкольников и повышение $13,18 \pm 2,37$ г/л у детей раннего возраста. Данный факт можно объяснить формированием изучаемой диспансерной группы часто болеющих детей раннего возраста в связи с началом посещения детского дошкольного учреждения и уже длительным сроком рекуррентных респираторных заболеваний, нередко торпидных у дошкольников.

Анамнестический анализ заболеваемости обследованных детей основной группы и группы сравнения выявил, что половина пациентов уже получали полный курс ИФН α -2b в течение года, предшествующего госпитализации. Частота заболеваний ОРВИ у них была статистически реже – $58,25\%$ ($p = 0,0316$), чем у пациентов всех изучаемых групп, которые получали курс ИФН α -2b впервые – $16,5\%$. Примечательно, что положительное влияние предыдущий курс ИФН-препарата оказал и на заболеваемость гриппом изучаемых пациентов. Так, число заболевших среди детей основной группы и группы сравнения, применивших ИФН α -2b в течение последнего года, составило $42,72\%$ ($p = 0,0284$), причем по продолжительности заболевания тоже отмечалась положительная динамика – $3,7 \pm 0,6$ дня ($p = 0,0413$). При этом следует отметить более редкое развитие осложнений – $4,2\%$ случаев ($p = 0,0094$). В сравнении с пациентами всех изучаемых групп, которые не имели предшествующего полного ИФН-курса, обращает на себя внимание высокая частота ($81,55\%$) и продолжительность ($6,3 \pm 0,5$ дня), а также развитие осложнений в $34,95\%$ случаев.

Сравнивая сроки от начала болезни до назначения препарата Кипферон® в наблюдаемых группах детей, были установлены достоверно значимые различия. Так, введение препарата в ранние сроки заболевания детям способствовало более быстрой ликвидации всех симптомов заболевания. Было четко показано положительное влияние приема препарата на динамику и выраженность симптомов интоксикации (рис. 3).

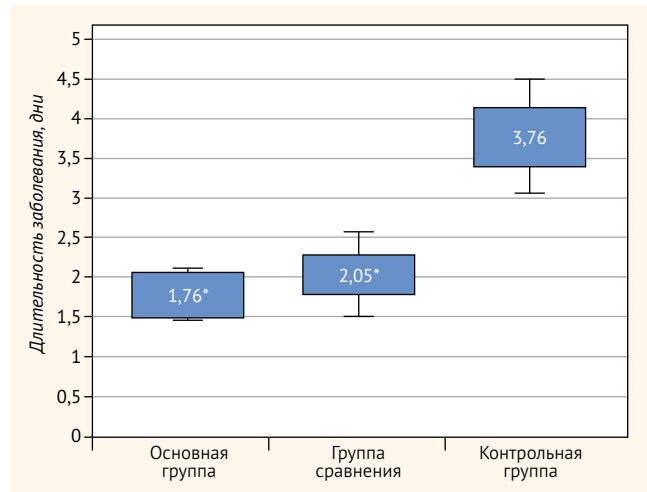
Начиная со вторых суток использования препарата число пациентов с выраженной интоксикацией в основной группе и группе сравнения статистически значимо сократилось ($p = 0,0276$ и $0,0318$ соответственно), особенно за счет снижения лихорадочной реакции. Так, в основной группе и группе сравнения лихорадка купировалась в среднем через $1,76 \pm 0,33$ и $2,05 \pm 0,29$ дня соответственно с момента поступления в стационар, что на 2 дня меньше, чем в контрольной группе – $3,76 \pm 0,38$ дня ($p = 0,0023$ и $0,0095$ соответственно).

Как известно, положительной динамикой кашля является его переход сухого во влажный [60–62]. Нами отмечены существенные различия сроков продол-

жительности респираторных симптомов у обследованных детей в зависимости от проведенного лечения. Так, переход в продуктивный кашель в основной группе наступал в среднем через $3,25 \pm 0,27$, в группе сравнения – через $5,23 \pm 0,31$, в контрольной – через $8,19 \pm 0,42$ дня ($p = 0,0009$ и $0,0161$ соответственно) (рис. 4).

Как правило, именно этот клинический симптом, сохраняющийся более длительное время в сравнении с другими симптомами, определяет необходимость продолжения терапии ребенка и, соответственно, удлиняет сроки его пребывания в стационаре. У пациентов основной группы и группы сравнения сроки пребывания в стационаре были существенно меньше и составили в среднем $8,04 \pm 0,81$, чем в контрольной группе – $11,18 \pm 0,94$ дня ($p = 0,0016$).

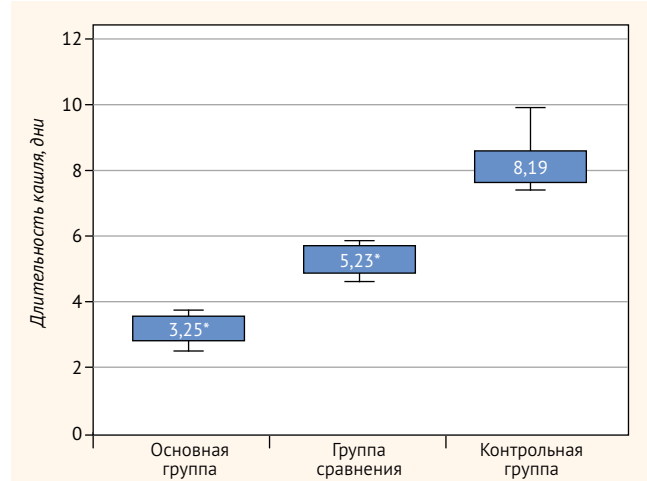
● Рисунок 3. Длительность лихорадки у детей изучаемых групп
● Figure 3. Duration of fever in children of the study groups



Количественные значения – среднее количество дней купирования симптомов лихорадки.
* Статистически значимо относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

● Рисунок 4. Динамика кашля (в днях) у детей изучаемых групп (срок перехода сухого и малопродуктивного в продуктивный кашель)

● Figure 4. Changes in cough (in days) in children of the study groups (the length of time a dry and unproductive cough develops into productive cough)



Количественные значения – среднее количество дней перехода малопродуктивного кашля в продуктивный.
* Статистически значимо относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

На момент госпитализации у пациентов с бронхитом в основной группе и группе сравнения сухие хрипы в легких при аускультации выслушивались в 63,4% случаев, бронхообструктивный синдром – 15,2%. У 72,6% пациентов с внебольничной пневмонией отмечались влажные мелкопузырчатые хрипы и притупление перкуторного звука над очагом поражения. Уже на третий день госпитализации хрипы выслушивались лишь у 37,4% пациентов основной группы и группы сравнения. Согласно данным рентгенологического исследования пневмония носила преимущественно очаговый характер поражения (92,7%) в прикорневых или нижних отделах правого легкого.

У принимавших изучаемый иммунокомплексный препарат Кипферон® пациентов основной группы и группы сравнения достоверно раньше исчезали аускультативные изменения в легких: в среднем на $3,45 \pm 0,38$ и $4,02 \pm 0,29$ дня соответственно по сравнению с группой контроля – $5,72 \pm 0,41$ дня ($p = 0,0183$ и $0,0371$).

При включении в терапию Кипферона® гематологические показатели пациентов основной группы и группы сравнения значительно изменились, что привело к нормализации значений лейкоцитов, сегментоядерных, палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов. Зарегистрировано более раннее улучшение показателей анализа крови у детей основной группы, однако статистически значимых различий с пациентами группы сравнения они не имели ($p = 0,0572$). Результаты в динамике уровней иммуноглобулинов представлены на рис. 5. Нами отмечены статистически значимые изменения в показателях IgA, IgM при поступлении и выписке, а также по отношению к контролю в основной группе и группе сравнения, при этом необходимо отметить, что уровни IgG в основной группе и группе сравнения тоже заметно повышались ($p < 0,05$).

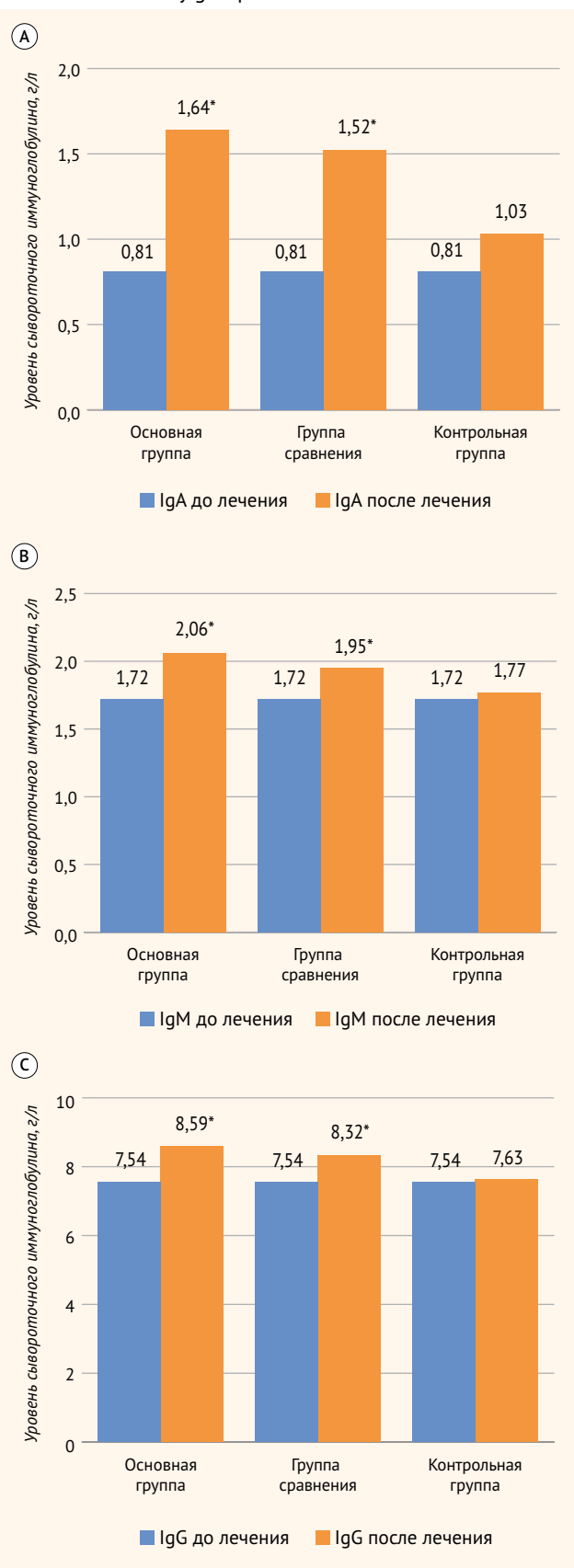
Положительное влияние, оказанное на лечение респираторных заболеваний Кипфероном®, сопровождалось хорошей переносимостью. Как показали результаты проведенного исследования, препарат хорошо переносился всеми детьми. Ни у одного ребенка не было зарегистрировано нежелательных лекарственных и аллергических реакций за время наблюдения при включении в комплекс терапии респираторных заболеваний комплексного препарата Кипферон® в суппозиториях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективная защитная реакция организма при вирусных инфекциях начинается с синтеза ИФН- α клетками, зараженными вирусом. Так реализуется врожденный иммунитет. ИФН- α представляет собой многофункциональную систему цитокинов, передающих информацию здоровым клеткам и инициирующих в них синтез защитных противовирусных белков. ИФН защищают макроорганизм от патогенов, активируют иммунные клетки и запускают процесс апоптоза в зараженных вирусом клетках. Следовательно, крайне важно поддержание высокого уровня ИФН- α , что клинически обосновывает его применение. В нашем исследовании

● **Рисунок 5.** Динамика уровней сывороточного иммуноглобулина IgA (A), IgM (B) IgG (C) у детей изучаемых групп

● **Figure 5.** Changes in serum IgA (A), IgM (B) IgG (C) levels in children of the study groups



* Статистически значимо относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

лечебный эффект рекомбинантного ИФН α -2b у обследованных пациентов с рекуррентной респираторной патологией начинался уже с первых суток назначения препарата Кипферон® и характеризовался сокращением продолжительности госпитализации в среднем на 3 дня по сравнению с группой контроля. При обращении пациента за помощью в более поздние сроки запускается приобретенный иммунитет, что важно для профилактики бактериальной инфекции, дальнейшего формирования иммунной памяти и синтеза специфических иммуноглобулинов. На образование собственных антител требуется время, поэтому применение экзогенных иммуноглобулинов в составе КИП, включающего специфические и неспецифические антитела, в этом случае также имеет важное клиническое значение. Многолетняя практика применения показывает, что препараты на основе рекомбинантного ИФН- α эффективны и безопасны в терапии детей, в том числе новорожденных и недоношенных [23].

Также необходимо отметить, что ректальное применение препаратов рекомбинантного ИФН α -2b в виде суппозитория этиопатогенетически и иммунологически обосновано. Применение в схемах лечения детей с респираторной патологией в средней степени тяжести ИФН-содержащего препарата достоверно сокращает длительность периода интоксикации, купирует катаральные явления, позволяет существенно снизить внутрибольничное инфицирование и развитие осложнений. У детей с рекуррентной респираторной патологией, иммунодефицитных вследствие выраженного нарушения продукции цитокина, назначение рекомбинантного ИФН- α обосновано в качестве заместительной терапии.


Таким образом, включение в комплексную терапию острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей препарата Кипферон® оказало положительный эффект, выражающийся в нормализации общего и местного гомеостаза. Препарат зарекомендовал себя как эффективный при лечении среднетяжелых форм респираторных заболеваний. В клиническом аспекте это приводило к сокращению сроков госпитализации, более раннему купированию клинической симптоматики, благоприятному течению заболевания и улучшению качества жизни пациентов, что имеет медико-социальную и экономическую значимость.

ВЫВОДЫ

Эффективность противoinфекционного ответа существенно зависит от защитных реакций как самих инфицированных клеток, так и клеток врожденного иммунитета, развивающихся на ранних этапах инфицирования. Иммуностимуляторы достаточно широко востребованы в различных сферах медицины. Особое значение их применение приобретает при инфекционных респираторных вирусных процессах с высоким риском бактериальных осложнений. Коморбидные состояния широко распространены среди населения, в том числе детского, и представляют собой актуальную проблему.

В педиатрической практике широкое распространение приобрел мультидисциплинарный подход к назначению терапии в связи с особенностями патогенеза патологических состояний и иммунологическим статусом конкретного индивида. С учетом сказанного особое внимание уделяется комплексной персонализированной терапии с оптимальным вариантом подбора препаратов, сочетающих противовирусные и иммуномодулирующие свойства, эффективных при различных иммунных нарушениях согласно протоколу лечения той или иной нозологической формы. Спектр иммуномодуляторов с различными фармакологическими и иммунологическими механизмами действия многообразен. Основными точками приложения является воздействие на системы врожденного и адаптивного иммунитета. При этом при выборе препарата для каждой конкретной ситуации следует учитывать достаточно сильное отличие выраженности воздействия. Большой интерес представляют ИФН как многофункциональная система цитокинов, играющая важнейшую роль в защите организма от патогена, регуляции дальнейших иммунных процессов в организме, связанных с разрешением воспалительной реакции и предупреждением осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Учитывая процессы, включающие дисфункцию разных звеньев иммунного ответа у часто болеющих детей, клиническое значение в лечении и профилактике осложнений ОРВИ имеет применение препаратов, способных действовать на острую фазу и на стадию разрешения инфекционно-воспалительного процесса.
2. Включение препарата Кипферон® в комплекс стандартной терапии при среднетяжелой степени респираторных заболеваний у часто болеющих детей достоверно сокращало продолжительность интоксикации, лихорадки на 2 дня, приближало сроки перехода кашля в продуктивный или его регресса на 3–5 дней в зависимости от старта лечения иммунокомплексным препаратом, способствовало более быстрой нормализации аускультативной картины в легких, нормализации показателей иммунного статуса, а также сокращало сроки пребывания в стационаре на 3 дня по сравнению с контрольной группой.
3. Эффективным решением для подавления вирусной атаки, профилактики присоединения вторичной бактериальной инфекции, поствирусных осложнений и формирования хронических очагов инфекции при рекуррентных респираторных инфекциях является использование комплексного препарата, содержащего, наряду с ИФН α -2b, антитела IgA, IgM, IgG.
4. Применение комбинированного препарата, содержащего не только ИФН α -2b, но и антитела в лекарственной форме суппозитория ректальных способствует снижению частоты возникновения повторных заболеваний и степени их выраженности у часто болеющих детей. 

Поступила / Received 15.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2023

Принята в печать / Accepted 09.06.2023

Список литературы / References

1. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукес И.В., Казимирский А.Н., Данилов А.Б., Лазарева Н.Б., Данилов А.Б. Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии: новые возможности фармакотерапии. *Фарматека*. 2020;(14):37–46. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.37-46>.
2. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kukes I.V., Kazimirskii A.N., Danilov A.B., Lazareva N.B., Danilov A.B. Modern knowledge of inflammatory diseases of various localization and etiology: new possibilities of pharmacotherapy. *Farmateka*. 2020;(14):37–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.37-46>.
3. Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Гончар В.В., Писарева М.М., Дондурей Е.А. и др. Рекомбинантный интерферон α -2b (Гриппферон) в терапии и профилактике ОРВИ. *Фарматека*. 2020;(1):80–91. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.1.80-91>.
4. Osidak L.V., Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., Gonchar V.V., Pisareva M.M., Dondurey E.A. and et al. Recombinant interferon α -2b (Grippferon) in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections. *Farmateka*. 2020;(1):80–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.1.80-91>.
5. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Кукес И.В., Порядин Г.В., Семенова Л.Ю., Панина М.И. Влияние интерферон-альфа-содержащих препаратов на реакции врожденного иммунитета и популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови. *Медицинский совет*. 2023;(1):148–158. <https://doi.org/10.21518/ms2023-011>.
6. Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Kukes I.V., Poryadin G.V., Semenova L.Y., Panina M.I. Effect of interferon-alpha-containing drugs on innate immunity reactions and population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(1):148–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-011>.
7. Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Кукес И.В., Порядин Г.В., Поздняков Д.И. Интерферонсодержащие препараты: клиникофармакологические и иммунологические задачи применения при респираторных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;(11):210–220. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-210-220>.
8. Salmasi J.M., Kazimirskii A.N., Kukes I.V., Poryadin G.V., Pozdnyakov D.I. Interferoncontaining drugs: clinical, pharmacological, and immunological points of their use for respiratory diseases treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(11):210–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-210-220>.
9. Jurkiewicz D., Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(5):1–8. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7216>.
10. Suárez N., Ferrara F., Rial A., Dee V., Chabalgoity J.A. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:545. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00545>.
11. D'Alò G.L., Zorzoli E., Loria A., Terracciano E., Zaratti L., Franco E. Storia e diffusione dei lisati batterici utilizzati come "vaccini". *Ig Sanita Pubbl*. 2017;73(4):381–396. Available at: https://www.igiienesanita.com/wp-content/uploads/2019/09/Interno_ISP_4-2017-corretto.pdf.
12. Dang A.T., Pasquali C., Ludigs K., Guarda G. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity. *Sci Rep*. 2017;7:43844. <https://doi.org/10.1038/srep43844>.
13. Souza F.C., Mocellin M., Ongaratto R., Leitão L.A.A., Friedrich F.O., Silveira V.D. et al. OM-85 BV for primary prevention of recurrent airway infections: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5262. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5262.
14. Казимирский А.Н., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Семенова Л.Ю. Эндогенные регуляторы иммунной системы (sCD100, малоновый диальдегид, аргиназа). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(11):652–660. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/bbm/2017/11/1028/>.
15. Kazimirskii A.N., Poryadin G.V., Salmasi J.M., Semenova L.Yu. Endogenous Regulators of the Immune System (sCD100, Malonic Dialdehyde, and Arginase). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;164(5):693–700. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4061-6>.
16. Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Coordination of Innate and Adaptive Immunity Depending on Neutrophilic Extracellular Traps Formation. *Austin J Clin Immunol*. 2019;6(1):1037. Available at: <https://austinpublishinggroup.com/clinical-immunology/fulltext/ajci-v6-id1037.pdf>.
17. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки – регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(1):38–41. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41>.
18. Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Neutrophil extracellular traps regulate the development of innate and adaptive immune system. *RMJ. Medical Review*. 2020;4(1):38–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41>.
19. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Антивирусная система врожденного иммунитета: патогенез и лечение COVID-19. *Вестник РГМУ*. 2020;(5):5–14. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.054>.
20. Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Antiviral System of Innate Immunity: COVID-19 Pathogenesis and Treatment. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;(5):5–13. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2020.054>.
21. Кукес И.В., Салмаси Ж.М., Терновой К.С., Казимирский А.Н., Ободзинская Т.Е., Лим В.Г. и др. Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органых и системных дисфункций. *Медицинский совет*. 2021;(12):72–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-72-88>.
22. Kukes I.V., Salmasi J.M., Ternovoy K.S., Kazimirskii A.N., Obodzinskaya T.E., Lim V.G. et al. Prerequisites for the creation of an atlas of postcovid inflammation as a way of personalized pharmacotherapy, as well as predicting and preventing organ and systemic dysfunctions. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(12):72–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-72-88>.
23. Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Кукес И.В., Порядин Г.В., Поздняков Д.И. Интерферонсодержащие препараты: клиникофармакологические и иммунологические задачи применения при респираторных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;(11):210–220. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-210-220>.
24. Salmasi J.M., Kazimirskii A.N., Kukes I.V., Poryadin G.V., Pozdnyakov D.I. Interferoncontaining drugs: clinical, pharmacological, and immunological points of their use for respiratory diseases treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(11):210–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-210-220>.
25. Ярец Ю.И. *Интерпретация результатов иммунограммы*. Гомель: Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека; 2020. 38 с. Режим доступа: https://www.rcrm.by/upload/science/posob_doctor/2020-17.pdf.
26. Yarets Yu.I. *Interpretation of immunogram results*. Gomel: Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology; 2020. 38 p. (In Russ.) Available at: https://www.rcrm.by/upload/science/posob_doctor/2020-17.pdf.
27. Харит С.М., Галустян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(2):55–61. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_2/azoksimera-bromid-bezopasnyy-i-effektivnyy-preparat-pri-lechenii-ostrykh-respiratornykh-infektsiy-ve/.
28. Kharit S.M., Galustyan A.N. Azoximer bromide is a safe and effective preparation for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children: an overview of the results of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of Phase II and III. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(2):55–61. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_2/azoksimera-bromid-bezopasnyy-i-effektivnyy-preparat-pri-lechenii-ostrykh-respiratornykh-infektsiy-ve/.
29. Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромиды в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований. *Журнал инфектологии*. 2019;11(4):31–41. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41>.
30. Karaulov A.V., Gorelov A.V. Use of azoximer bromide for treatment of children's inflammatory infections of respiratory system: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Journal Infectology*. 2019;11(4):31–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41>.
31. Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пашченков М.В. Влияние азоксимера бромиды на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. *РМЖ*. 2019;1(2):42–46. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/immunologiya/vliyanie_azoksimera_bromida_na_formirovanie_vnekletochnyh_neytrofilynyh_lovushhek/.
32. Pinegin B.V., Dagil Yu.A., Vorobieva N.V., Pashchenkov M.V. Azoximer bromide effect on the neutrophil extracellular traps formation. *RMJ*. 2019;1(2):42–46. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/immunologiya/vliyanie_azoksimera_bromida_na_formirovanie_vnekletochnyh_neytrofilynyh_lovushhek/.
33. Hua S., Viganò S., Tse S., Zhengyu O., Harrington S., Negron J. et al. Pegylated Interferon- α -Induced Natural Killer Cell Activation Is Associated With Human Immunodeficiency Virus-1 DNA Decline in Antiretroviral Therapy-Treated HIV-1/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. *Clin Infect Dis*. 2018;66(12):1910–1917. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1111>.
34. Дурнева Е.И., Соколов Д.И., Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Интерфероны: патогенетическое обоснование при лечении наружного генитального эндометриоза и клиническая эффективность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(1):47–58. <https://doi.org/10.17816/IOWD68147-58>.
35. Durneva E.I., Sokolov D.I., Yarmolinskaya M.I., Selkov S.A. Interferons: pathogenetic rationale for the treatment of external genital endometriosis and clinical efficacy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):47–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/IOWD68147-58>.
36. Калагина Л.С., Башкатова Л.А., Щербак Л.И. Опыт применения препарата Кипферон (суппозитории) у детей с острыми кишечными инфекциями

- ми неустановленной этиологии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;95(6):220–221. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4807.pdf.
- Kalagina L.S., Bashkatova L.A., Shcherbakova L.I. Experience of Kipferon (suppositories) medicine in children with acute enteric infections of unknown etiology. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2016;95(6):220–221. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4807.pdf.
23. Заячничкова Т.Е., Толокольников Е.В., Красильникова А.С., Семененко Т.А., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Клинико-лабораторная эффективность человеческого рекомбинантного интерферона- α -2b в составе комплексной терапии врожденной пневмонии у недоношенных детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2019;9(4):58–66. <https://doi.org/10.18565/epidem.2019.9.4.58-66>.
 - Zayachnikova T.E., Tolokolkov E.V., Krasilnikova A.S., Semenenko T.A., Shuvalov A.N., Malinovskaya V.V. Clinical and laboratory efficacy of recombinant human interferon- α -2b used as part of the combination therapy of congenital pneumonia in premature babies. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2019;9(4):58–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/epidem.2019.9.4.58-66>.
 24. Денисов Л.А., Шолохов И.В. Открытие интерферона и его клиническое применение. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;(1):23–31. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00019>.
 - Denisov L.A., Sholokhov I.V. Interferon discovery and its clinical experience. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;(1):23–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00019>.
 25. Хлынина Ю.О., Арова А.А., Невинский А.Б. Применение интерферона альфа-2b для профилактики новой коронавирусной инфекции у медицинских работников. *Инфекционные болезни*. 2021;19(2):65–69. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-2-65-69>.
 - For citation: Khlynina Yu.O., Arova A.A., Nevinsky A.B. The use of interferon alpha-2b for prevention of novel coronavirus infection in healthcare workers. *Infectious Diseases*. 2021;19(2):65–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-2-65-69>.
 26. Руженцова Т.А., Левицкая Д.С. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты метаанализа. *Лечащий врач*. 2020;(3):52–57. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.93.40.008>.
 - Ruzhentsova T.A., Levitskaya D.S. Treatment of acute viral respiratory infections and influenza in children: metaanalysis results. *Lechaschi Vrach*. 2020;(3):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.93.40.008>.
 27. Бойко Н.В., Летифов Г.М., Ким А.С., Стагниева И.В. Оценка эффективности лечения острого тонзиллофарингита при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Педиатрия*. 2018;97(4):168–172. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-168-172>.
 - Boyko N.V., Letifov G.M., Kim A.S., Stagnieva I.V. Evaluation of efficacy of treatment of acute tonsillopharyngitis associated with acute respiratory viral infections in children. *Pediatrya*. 2018;97(4):168–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-168-172>.
 28. Осидак Л.В., Дондурей Е.А., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Афанасьева О.И. Структура заболеваемости и современные подходы к терапии ОРВИ у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(3):33–38. Режим доступа: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/255/33-38.pdf>.
 - Osidak L.V., Dondurey E.A., Obratsova E.V., Golovacheva E.G., Afanasieva O.I. Morbidity pattern and modern approaches to ARVI treatment in children. *RMJ. Medical Review*. 2019;(3):33–38. (In Russ.) Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/255/33-38.pdf>.
 29. Бокова Т.А. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции у детей: место препаратов интерферона в патогенетической терапии. *Лечащий врач*. 2017;(5):58–60. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436728>.
 - Vokova T.A. The influenza and acute respiratory viral infections in children: the place of interferon drugs in pathogenetic therapy. *Lechaschi Vrach*. 2017;(5):58–60. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436728>.
 30. Калюжин О.В., Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Шувалов А.Н., Гусева Т.С., Паршина О.В. и др. Клиническая и интерферон-модулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм интерферона- α 2b при острых респираторных инфекциях. *Терапевтический архив*. 2018;90(11):48–54. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890114-54>.
 - Kalyuzhin O.V., Ponezheva Zh.B., Kupchenko A.N., Shuvalov A.N., Guseva T.S., Parshina O.V. et al. Clinical and interferon-modulating efficacy of a combination of rectal and topical dosage forms of interferon- α 2b in acute respiratory infections. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2018;90(11):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890114-54>.
 31. Mager D.E., Jusko W.J. Receptor-mediated pharmacokinetic/pharmacodynamic model of interferon-beta 1a in humans. *Pharm Res*. 2002;19(10):1537–1543. <https://doi.org/10.1023/a:1020468902694>.
 32. Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(4):44–52. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-4-44-52>.
 - Krasnov V.V. The efficacy of recombinant interferon-alpha in the treatment and prevention of ARVI. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(4):44–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-4-44-52>.
 33. Васильева Т.П., Чумаков А.С. Гриппферон: от экспериментальных исследований до практического использования. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2013;(2):124–131. Режим доступа: https://infect-dis-journal.ru/jarticles_infection/135.html.
 - Vasilieva T.P., Chumakov A.S. Grippferon: from pilot studies to practical use. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2013;(2):124–131. (In Russ.) Available at: https://infect-dis-journal.ru/jarticles_infection/135.html.
 34. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Кукес И.В. Современные иммунофармакологические возможности оценки свойства бензидамина для влияния на клетки врожденного и адаптивного иммунитета. *Медицинский совет*. 2021;(11):111–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-111-117>.
 - Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V., Kukes I.V. Modern immunopharmacological methods of discovering new properties of benzydamine by its influence on innate and adaptive immune cells. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(11):111–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-111-117>.
 35. Lee G.Y., Han S.N. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*. 2018;10(11):1614. <https://doi.org/10.3390/nu10111614>.
 36. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Маннанова И.В., Купченко А.Н., Яцышина С.Б., Краснова С.В. и др. Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b в условиях пандемии COVID-19. *Лечащий врач*. 2020;(12):56–60. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.66.011>.
 - Ponezheva Zh.B., Grishaeva A.A., Mannanova I.V., Kupchenko A.N., Yatsyshina S.B., Krasnova S.V. et al. Preventive efficacy of interferon a-2b in the COVID-19 pandemic. *Lechaschi Vrach*. 2020;(12):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.66.011>.
 37. Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Самороднова Е.А. Диагностические экспресс-тесты в амбулаторной практике врача-педиатра. *Практическая медицина*. 2021;19(5):37–41. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-5-37-41>.
 - Pikuza O.I., Fayzullina R.A., Zakirova A.M., Samorodnova E.A. Rapid diagnostic tests in the outpatient practice of a pediatrician. *Practical Medicine*. 2021;19(5):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-5-37-41>.
 38. Shim J.M., Kim J., Tenson T., Min J.Y., Kainov D.E. Influenza Virus Infection, Interferon Response, Viral Counter-Response, and Apoptosis. *Viruses*. 2017;9(8):223. <https://doi.org/10.3390/v9080223>.
 39. Wiesolek H.L., Bui T.M., Lee J.J., Dalal P., Finkielstein A., Batra A. et al. Intercellular Adhesion Molecule 1 Functions as an Efferocytosis Receptor in Inflammatory Macrophages. *Am J Pathol*. 2020;190(4):874–885. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.12.006>.
 40. Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Гендлер А.А., Мальцева С.М., Репин Т.М., Николенко В.Н. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b при интраназальном применении для экстренной профилактики COVID-19 у медицинских работников. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):26–32. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-26-32>.
 - Feldblum I.V., Devyatkov M.Yu., Gendler A.A., Maltseva S.M., Repin T.M., Nikolenko V.N. The efficacy of intranasal recombinant interferon alpha-2b for emergency prevention of COVID-19 in healthcare workers. *Infectious Diseases*. 2021;19(1):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-26-32>.
 41. Пикуза О.И., Закирова А.М., Волянюк Е.В., Филатов В.С., Пикуза А.В., Закиров А.М. Функциональный потенциал колонизационной защиты буккальных эпителиоцитов как индикатор клинического течения заболеланий респираторного тракта. *Практическая медицина*. 2023;21(1):76–80. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2023-1-76-80>.
 - Pikuza O.I., Zakirova A.M., Volyanyuk E.V., Filatov V.S., Pikuza A.V., Zakirov A.M. Functional potential of colonization defense of buccal epitheliocytes as an indicator of the clinical course of respiratory tract diseases. *Practical Medicine*. 2023;21(1):76–80 (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2023-1-76-80>.
 42. Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Мороз Т.Б., Рашитова Э.Л., Волянюк Е.В. Бактериальный лизат в терапии острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей. *Доктор.Ру*. 2021;20(3):11–16. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrya/bakterialny-lizat-v-terapii-ostrykh-i-retsidiviruyushchikh-infektsiy-dykhatelnykh-putey-u-detey/>.
 - Pikuza O.I., Faizullina R.A., Zakirova A.M., Moroz T.B., Rashitova E.L., Volyanyuk E.V. Bacterial lysate in the therapy of acute and recurrent respiratory infections in children. *Doctor.Ru*. 2021;20(3):11–16. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrya/bakterialny-lizat-v-terapii-ostrykh-i-retsidiviruyushchikh-infektsiy-dykhatelnykh-putey-u-detey/>.
 43. Isaacs A., Lindenmann J., Valentine R.C. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond*. 1957;147(927):268–273. <http://doi.org/10.1098/rspb.1957.0049>.
 44. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. *Вопросы вирусологии*. 2018;63(1):10–18. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>.
 - Ershev F.I., Narovlyansky A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons.

- Problems of Virology*. 2018;63(1):10–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>.
45. Нестерова И.В. Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как. *Лечащий врач*. 2017;(9):66–77. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436809>.
Nesterova I.V. Interferon alpha drugs in clinical practice: when and how? *Lechaschi Vrach*. 2017;(9):66–77 (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436809>.
 46. Головачева Е.Г., Афанасьева В.С., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Образцова Е.В., Королева Е.Г., Тимченко В.Н. Особенности динамики иммунного ответа при гриппе у детей на фоне интерферонотерапии. *Детские инфекции*. 2017;16(1):7–12. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-7-12>.
Golovacheva E.G., Afanasyeva V.S., Osidak L.V., Afanasyeva O.I., Obratsova E.V., Koroleva E.G., Timchenko V.N. The dynamics of the immune response to influenza in children treated with interferon. *Children Infections*. 2017;16(1):7–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-7-12>.
 47. Solov'ev V.D. The results of controlled observations on the prophylaxis of influenza with interferon. *Bull World Health Organ*. 1969;41(3):683–688. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2427762/>.
 48. Tyrrell D.A. Trials of interferon in respiratory infections of man. *Tex Rep Biol Med*. 1977;35:486–490. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/358470/>.
 49. Arnaoudova V. Treatment and prevention of acute respiratory virus infections in children with leukocytic interferon. *Virologie*. 1976;27(2):83–88. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/973346/>.
 50. Imanishi J., Karaki T., Sasaki O., Matsuo A., Oishi K., Pak C.B. et al. The preventive effect of human interferon-alpha preparation on upper respiratory disease. *J Interferon Res*. 1980;1(1):169–178. <https://doi.org/10.1089/jir.1980.1.169>.
 51. Li S.F., Gong M.J., Zhao F.R., Shao J.J., Xie Y.L., Zhang Y.G., Chang H.Y. Type I Interferons: Distinct Biological Activities and Current Applications for Viral Infection. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(5):2377–2396. <https://doi.org/10.1159/000495897>.
 52. Захарова И.Н. (ред.). *Современные возможности диагностики и лечения в педиатрии*. М.: Ремедиум; 2022. 392 с.
Zakharova I.N. (ed.). *Modern possibilities of diagnostics and treatment in pediatrics*. Moscow: Remedium; 2022. 392 p. (In Russ.)
 53. Wang H., Hu H., Zhang K. Overview of Interferon: Characteristics, signaling and anti-cancer effect. *Arch Biotechnol Biomed*. 2017;(1):001–016. <https://doi.org/10.29328/journal.hjb.1001001>.
 54. Гайдерова Л.А., Лебедева Ю.Н., Лобанова Т.Н., Лукинова Е.А. Сравнительная оценка использования моно- и поликлональных антител при определении подлинности различных лекарственных средств на основе интерферона альфа-2b. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(1):50–63. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-1-50-63>.
Gayderova L.A., Lebedeva Yu.N., Lobanova T.N., Lukinova E.A. Comparative evaluation of mono- and polyclonal antibodies used in identification of interferon alpha-2b products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(1):50–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-1-50-63>.
 55. Yang E., Li M.M.H. All About the RNA: Interferon-Stimulated Genes That Interfere With Viral RNA Processes. *Front Immunol*. 2020;11:605024. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.605024>.
 56. Савенкова М.С., Савенков М.П. Использование в педиатрической практике препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b в лекарственной форме суппозитории ректальные: кому? когда? какие? *Детские инфекции*. 2021;20(1):45–49. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-45-49>.
Savenkova M.S., Savenkov M.P. The use in pediatrics of recombinant interferon alpha-2b preparations in the dosage form rectal suppositories: whom? when? which ones? *Children Infections*. 2021;20(1):45–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-45-49>.
 57. Корсунский В.Н., Брускин А.Б., Денисов Л.А., Иванов Р.А. Сравнительное изучение фармакокинетики различных лекарственных форм интерферона-альфа 2b. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2007;(1):24–29. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/ee2/genferon.pdf>.
Korsunsky V.N., Bruskin A.B., Denisov L.A., Ivanov R.A. Comparative study of the pharmacokinetics of various dosage forms of interferon-alpha 2b. *Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2007;(1):24–29. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/ee2/genferon.pdf>.
 58. Керимова М.К. Эффективность иммунобиологического препарата «Кипферон» у часто болеющих детей. *Наука и новые технологии*. 2008;(5-6):292–294. Режим доступа: <http://www.science-journal.kg/media/Papers/nntiik/2008/5/nntiik-2008-N5-6-292-294.pdf>.
Kerimova M.K. The effectivity of the immunobiological preparat – Kipferon in treatment of frequently ailing children. *Science and New Technologies*. 2008;(5-6):292–294. (In Russ.) Available at: <http://www.science-journal.kg/media/Papers/nntiik/2008/5/nntiik-2008-N5-6-292-294.pdf>.
 59. Пушкарева О.С., Изюрова Н.В. Клинические и иммунологические особенности пневмонии у детей города Челябинска. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2017;(2):70–74. Режим доступа: https://vestnik74.ru/vestnik/v2017_2.pdf.
Pushkareva O.S., Izuyrova N.V. Clinical and immunological features of pneumonia in children in the city of Chelyabinsk. *Pediatric Bulletin of the Southern Urals*. 2017;(2):70–74. (In Russ.) Available at: https://vestnik74.ru/vestnik/v2017_2.pdf.
 60. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Персиянинова Е.С., Румянцева И.Г., Душкин Р.В. Кашель у детей: пути решения проблем. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(3):45–53. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/a0c/a0c2cb9741e41549c53f03b92fb804f5.pdf>.
Savenkova M.S., Afanasyeva A.A., Persyaninova E.S., Romyantseva I.G., Dushkin R.V. Coughing in children: ways to solve problems. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(3):45–53. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/a0c/a0c2cb9741e41549c53f03b92fb804f5.pdf>.
 61. Пикуза О.И., Закирова А.М. Современные подходы к терапии кашля во врачебной практике. *РМЖ*. 2017;(18):1312–1316. Режим доступа: <https://rusmedreview.com/upload/iblock/685/1312-1316.pdf>.
Pikuzha O.I., Zakirova A.M. Modern approaches to cough therapy in medical practice. *RMJ*. 2017;(18):1312–1316. (In Russ.) Available at: <https://rusmedreview.com/upload/iblock/685/1312-1316.pdf>.
 62. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):58–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):58–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Закирова

Написание текста – А.М. Закирова, Э.Л. Рашитова, А.Е. Зотова

Сбор и обработка материала – Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова, Л.Ю. Пальмова, Д.Т. Шаяпова, А.Г. Кадриев, Л.А. Хайруллина, Р.П. Киселев, Д.А. Кадриев

Обзор литературы – А.М. Закирова, Л.Ю. Пальмова, Т.Б. Мороз, А.Г. Кадриев, Э.Л. Рашитова

Перевод на английский язык – Э.Л. Рашитова

Анализ материала – А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Д.Т. Шаяпова

Статистическая обработка – Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова, Л.А. Хайруллина, Р.П. Киселев, Д.А. Кадриев

Contribution of authors:

Concept of the article – Alfiya M. Zakirova

Text development – Alfiya M. Zakirova, Elina L. Rashitova, Arina E. Zotova

Collection and processing of material – Elina L. Rashitova, Alfiya M. Zakirova, Lyubov Yu. Palmova, Dilyara T. Shayapova, Albert G. Kadriev, Leila A. Khairullina, Roman P. Kiselev, Danil A. Kadriev

Literature review – Alfiya M. Zakirova, Lyubov Yu. Palmova, Tatiana B. Moroz, Albert G. Kadriev, Elina L. Rashitova

Translation into English – Elina L. Rashitova

Material analysis – Alfiya M. Zakirova, Tatiana B. Moroz, Dilyara T. Shayapova

Statistical processing – Elina L. Rashitova, Alfiya M. Zakirova, Leila A. Khairullina, Roman P. Kiselev, Danil A. Kadriev

Информированное согласие: при проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent: written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Информация об авторах:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, заместитель декана педиатрического факультета, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 4214-9400; Scopus Author ID: 56175496000; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Мороз Татьяна Борисовна, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая детским стационаром, Центральная городская клиническая больница №18; 420087, Россия, Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2А; SPIN-код: 9675-4243; <https://orcid.org/0000-0002-0329-6383>; dsqb18@mail.ru

Шаяпова Диляра Тагировна, врач высшей квалификационной категории, заведующая пульмонологическим отделением детского стационара, Центральная городская клиническая больница №18; 420087, Россия, Казань, ул. Рихарда Зорге, д. 2А; ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; pdb-fp@yandex.ru

Кадриев Альберт Гамилиевич, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, ассистент кафедры детской хирургии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Пальмова Любовь Юрьевна, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, доцент кафедры внутренних болезней, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-0052-830X>; palmova@bk.ru

Рашитова Элина Ленаровна, студент педиатрического факультета, лаборант кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 1196-2131; Scopus Author ID 57214085589; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Зотова Арина Евгеньевна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 4452-5236; <https://orcid.org/0009-0009-8274-0320>; queenarin@yandex.ru

Хайруллина Лейла Аделевна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0009-0008-7555-9059>; Leyla.khayrullina.2017@mail.ru

Киселев Роман Павлович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-5749-0491>; xop12@yandex.ru

Кадриев Данил Альбертович, студент лечебного факультета Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, д. 76, к. 3; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Highest Qualification Category, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 56175496000; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Tatiana B. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Highest Qualification Category, Head of the Children's Hospital, Central City Clinical Hospital No. 18; 2A, Richard Sorge St., Kazan, 420087, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0329-6383>; dsqb18@mail.ru

Dilyara T. Shayapova, Doctor of the Highest Qualification Category, Head of the Pulmonology Department of the Children's Hospital, Central City Clinical Hospital No. 18; 2A, Richard Sorge St., Kazan, 420087, Russia; Assistant of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; pdb-fp@yandex.ru

Albert G. Kadriev, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Highest Qualification Category, Assistant of the Department of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Lyubov Yu. Palmova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Highest Qualification Category, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0052-830X>; palmova@bk.ru

Elina L. Rashitova, Student of the Faculty of Pediatrics, Laboratory Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID 57214085589; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Arina E. Zotova, Student of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-8274-0320>; queenarin@yandex.ru

Leila A. Khairullina, Student of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-7555-9059>; Leyla.khayrullina.2017@mail.ru

Roman P. Kiselev, Student of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5749-0491>; xop12@yandex.ru

Danil A. Kadriev, Student of the Medical Faculty of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 74, Bldg. 3, Karl Marx St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru