

ОРВИ У ДЕТЕЙ. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Г.М. АБДУЛЛАЕВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан



В статье представлены данные аналитического обзора публикаций о результатах клинического изучения эффективности и безопасности применения препарата Кагоцел® при лечении и профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей. Актуальность исследований, инноваций и инициатив в поиске профилактических средств и эффективных препаратов, направленных против гриппа и других возбудителей ОРВИ, не вызывает сомнений. Течение ОРВИ и гриппа у детей в большинстве случаев сопровождается симптомами интоксикации и частым присоединением осложнений. Сделаны выводы о результативности и целесообразности приема препарата Кагоцел® с целью лечения и профилактики ОРВИ у детей.

Ключевые слова: дети, острая респираторная вирусная инфекция, Кагоцел®, лечение, профилактика.

Для цитирования: Абдуллаева Г.М. ОРВИ у детей. Возможные пути решения проблемы // Медицина (Алматы). – 2018. - №7 (193). – С. 54-61

Т Ы Ж Ы Р Ы М

БАЛАЛАРДАҒЫ ЖРВЖ. ПРОБЛЕМАЛАРЫН ШЕШУДІҢ ЫҚТИМАЛ ЖОЛДАРЫ.

Г.М. АБДУЛЛАЕВА

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Мақалада балаларда ЖРВЖ және басқа да вирустық инфекцияларды емдеу кезінде, аурудың алдын – алуда Кагоцел® препаратын пайдаланудың тиімділігі мен қауіпсіздігін көрсететін нәтижелері туралы деректер, аналитикалық шолу жарияланымдар, клиникалық зерттеулер ұсынылған.

Тұмауға және басқа қоздырғыштардың жіті респираторлық вирусты жұқпаларына (ЖРВЖ) қарсы ықпал ететін құралдарды және тиімді препараттарды табуға бағытталған зерттеулер, инновациялар мен бастамалардың өзектілігі күмән тудырмайды. Алайда, вирусқа қарсы препараттарды қолдану педиатриялық тәжірибеде көп жағдайда уыттану симптомдарымен бірге жүреді немесе ұзақ мерзімді асқынуларға жол ашады. ЖРВЖ-мен науқас балаларға Кагоцел® препаратын қабылдату аурудың алдын алу мен емдеудің нәтижелілігі мен тиімділігін көрсетіп отыр.

Негізгі сөздер: балалар, ЖРВЖ, Кагоцел®, емі, алдын алу.

S U M M A R Y

SARS IN CHILDREN. POSSIBLE SOLUTIONS OF THE PROBLEM

GM ABDULLAYEVA

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

This article is the analytical review of clinical studies results of the efficacy and safety of Kagocel® in ARVI (acute respiratory viral infection) and other viral infections treatment in children. Studies, innovations and initiatives in the searching of prevention and effective drugs against influenza and other pathogens of acute respiratory viral infections (ARVI) is very important. The course of acute respiratory viral infections and influenza in children is accompanied in most cases by symptoms of intoxication and frequent complications. The conclusions about the effectiveness and reasonability of Kagocel® for treatment and preventing of ARVI in children are made.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, Kagocel®, treatment, prophylaxis.

For reference: Abdullayeva GM. SARS in children. Possible solutions of the problem. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;7(193): 54-61 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-193-7-54-61

Контакты: Абдуллаева
Гулбан Махаметжановна,
канд. мед. наук, доцент
кафедры пропедевтики
детских болезней Казахского
национального медицинского
университета им. С.Д.
Асфендиярова, г. Алматы,
Толле би, 88, индекс 050000.
Email: dm.gulban@mail.ru

Contacts: Gulban M.
Abdullayeva, Candidate of
Medical Sciences, Assistant
Professor of Propaedeutics
of Children's Diseases
Asfendiyarov KazNMU, Almaty c.,
Tolle bi, 88, index 050000.
Email: dm.gulban@mail.ru

Принято 09.07.2018

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) вирусные инфекции являются одной из пяти ведущих причин смерти. Ежегодно в мире несколько миллионов человек умирают от острых респираторных инфекций (ОРИ), в том числе от осложнений, к числу которых относятся пневмонии вирусной этиоло-

гии. Кроме того, около 80% случаев обострений бронхиальной астмы и 20-60% случаев обострений хронической обструктивной болезни легких провоцируются ОРВИ [1, 2, 3]. Данные статистики ежегодно показывают высокую заболеваемость ОРВИ и среди детей. Примерно 95% работы участкового врача-педиатра связана именно с этим

видом патологии. Тяжесть течения, длительность и прогноз ОРВИ во многом зависят от индивидуальных особенностей состояния здоровья ребенка и, в первую очередь, от состояния его иммунной системы. Повышенная чувствительность детей к инфекциям связана с физиологическим дисбалансом Т-хелперов и Т-супрессоров, с дефицитом иммуноглобулинов в раннем возрасте, а также с незрелостью адаптивного иммунитета. На XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», который состоялся 16 - 18 февраля 2018 года в г. Москве, профессором И.Н. Захаровой была озвучена идея о том, что дети должны болеть, тем самым «тренируя» иммунитет, но при этом они должны болеть неотяжело. По мнению академика РАМН В.Ф. Учайкина, нарушения в иммунной системе у часто болеющих детей прежде всего связаны с ее морфофункциональной незрелостью и являются одним из проявлений дизонтогенеза, что обуславливает их полиморфизм [4]. Недостаточность местного иммунитета и системы интерферонов, выступающих в качестве первого звена защиты от респираторных инфекций, в частности снижение секреторного JgA определяются у 85% часто болеющих детей [4]. Продукция α -интерферонов снижена у 70% часто болеющих детей и в целом в 2,5 раза ниже, а β -интерферонов – у 89% детей и в целом в 5,7 раза ниже по сравнению с редко болеющими, что может быть расценено как интерферонодефицитное состояние.

В настоящее время ВОЗ в борьбе с ОРВИ в своем воззвании «Battle against Respiratory Viruses (BRaVe) initiative» провозгласила: «Существующие фармакологические вмешательства при ОРВИ представлены в основном вакцинами и противовирусными препаратами против гриппа при практически полном отсутствии таковых в отношении других возбудителей ОРВИ», поэтому крайне необходимо «...расширение вариантов лечения ОРВИ с разработкой эффективных противовирусных препаратов для наиболее значимых патогенов и/или безопасных и эффективных модификаторов биологических реакций» [3]. Известно, что среди иммунопрофилактических методов наиболее результативным способом предупреждения инфекционных заболеваний является вакцинация. Однако активная специфическая иммунопрофилактика острых респираторных вирусных инфекций, представленная в настоящее время вакцинами против вирусов гриппа, имеет весьма ограниченные возможности ввиду не только высокой индивидуальной изменчивости этих вирусов, но и наличием возможных противопоказаний к проведению вакцинации у детей. Сложность профилактики и лечения ОРВИ связана со множеством вирусных агентов, которых к настоящему времени верифицировано более 200 видов. В результате специфической иммунизации против вирусов гриппа наблюдается снижение заболеваемости гриппом, но и в результате вытеснения вирусов гриппа отмечается рост заболеваемости как ранее известными (парагриппозная, аденовирусная, РС-вирусная инфекция и др.), так и новыми вирусными инфекциями (бокавирусная – HBoV, метапневмовирусная – HMPV, коронавирусная – HCoV-NKU1, NL63, вирус гриппа A/H1N1pdm09) [5, 6, 7].

В группе высокого риска заражения гриппом и ОРВИ

находятся дети, посещающие дошкольные и школьные образовательные учреждения. Общий эпидемический подъем простудных заболеваний приходится на осенне-зимний период. Сезонные перепады атмосферной температуры, поездки в общественном транспорте до места учебы, адаптация к новым условиям жизни, тесное общение со сверстниками и взрослыми в детском саду, школе и во дворе, не оставляют шансов на то, что ребенок не подвергнется вирусным атакам. Поэтому целиком обезопасить ребенка от контакта с вирусами, вызывающими развитие ОРВИ, не представляется возможным. В связи с этим профилактика простуды у детей играет важную роль в предотвращении возникновения гриппа и других ОРВИ и позволяет увеличить шансы на благоприятное развитие событий в случае заболевания [8, 9, 10, 11]. Достоверно доказано, что частые ОРВИ негативно сказываются на состоянии здоровья детей, так как снижаются защитно-адаптационные возможности организма и формируются хронические очаги инфекции (Таточенко В.К., 2018). В ряде случаев рекуррентные респираторные инфекции могут приводить к социальной дезадаптации и снижению качества жизни в целом [11]. Для снижения уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями и гриппом среди детей необходимо соблюдение целого ряда требований, включающих комплекс социальных и медицинских мероприятий: с одной стороны, полноценное питание с обязательным грудным вскармливанием в раннем детстве и исключением нутритивного дефицита, режим дня, соответствующий возрастным нормам и учитывающий степень активности ребенка, регулярные занятия физкультурой и закаливание, с другой – строгое соблюдение противоэпидемических мероприятий, санация очагов хронической инфекции, адекватное лечение сопутствующих заболеваний, рациональное использование поливитамино-микроэлементных препаратов, а также иммунопрофилактика [11, 12].

К настоящему времени педиатры, учитывая особенности патогенеза развития ОРВИ у детей, все более склоняются к необходимости применения иммуномодулирующих средств, среди которых лидирующие позиции заняли индукторы эндогенных интерферонов (ИФН) [12]. Поэтому для предупреждения ОРВИ не гриппозной этиологии активно используются различные неспецифические иммунопрофилактические лекарственные препараты [7, 11]. Однако в последние годы наблюдается учащение случаев нецелевого использования иммуномодуляторов как в профилактических, так и лечебных целях. Наиболее ярко это проявляется при анализе назначений лекарственных средств для лечения и профилактики ОРВИ у детей, посещающих детские дошкольные и школьные учреждения. Бесконтрольное и не всегда обоснованное применение иммуномодуляторов у часто болеющих детей было отмечено в 31,8% [11].

При выборе лекарственных препаратов для лечения ребенка врачу необходимо руководствоваться принципом «не навреди». Эффективность противовирусных иммуностимулирующих средств достаточно высока. Однако необходимо помнить о возможном вреде, к которому может привести бесконтрольное применение стимуляторов иммунитета. Так, при регулярном применении стимуляторов

и введении препаратов рекомбинантных экзогенных ИФН происходит нарушение функционирования естественных механизмов собственного иммунитета. Организм привыкает к стимуляции и оказывается не способен самостоятельно реагировать на инфекцию, что может спровоцировать осложнения инфекционных заболеваний. У детей в возрасте от 1 года до 7 лет синтез главного медиатора клеточной формы иммунного ответа γ -интерферона снижен, а в период выздоровления сопровождается усиленной его продукцией. Вторая опасность, связанная со стимуляторами иммунитета, обусловлена тем, что иммунные клетки могут начать атаковать ткани собственного организма, что является причиной аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка и некоторых других. Аналогичная тенденция отмечена при индукции TNF и ИЛ-1, оказывающих цитотоксическое действие на клетки, инфицированные вирусом, ингибируя при этом репродукцию вирусов [4, 7]. Поэтому в группе часто болеющих детей с атопией предпочтительнее применять индукторы интерферонов, поскольку таким образом удастся избежать дополнительной сенсибилизации, а синтез собственных эндогенных интерферонов находится под контролем организма.

Выбор лекарственного препарата для детей всегда определяется совокупностью фармакологических свойств, позволяющих применять его повторными лечебными и профилактическими курсами, гибко меняя схему и осуществляя перевод ребенка с лечебной на профилактическую и с профилактической – на лечебные схемы приема. При этом дети с рекуррентными респираторными инфекциями нередко получают сразу несколько иммуномодулирующих средств. Было установлено, что в ряде случаев с профилактической целью рекомендовались одновременные или последовательные курсы иммуномодуляторов с одинаковой фармакодинамикой. Учитывая серьезность медицинских, социальных и экономических последствий проблемы ОРВИ и гриппа у детей, для снижения полипрагмазии необходимы поиск и разработка эффективных методов их профилактики путем применения одного и того же препарата как для профилактики, так и для лечения.

Целью настоящей публикации является систематизация данных об эффективности и безопасности препарата Кагоцел® при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей на основе анализа публикаций о результатах клинического изучения эффектов применения препарата для информирования широкого круга педиатрического сообщества.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом изучения явились доступные публикации из открытых специализированных источников, отбор которых осуществлялся по следующим словам, служившим ключевыми маркерами соответствия заявленной теме исследования: иммуномодулятор, Кагоцел®, ОРВИ, дети. Следует отметить, что публикаций на заявленную нами тему большое количество, однако их поиск затруднен разнообразием научных изданий, в которых они представлены. Спрос на информацию, относящуюся к применению препарата Кагоцел®, велик. Так, запрос «Кагоцел® иссле-

дования, статьи» в поисковой системе Google дает порядка 136 тысяч ссылок. Основным методом проведенного мета-исследования является анализ данных об особенностях лечения вирусных заболеваний у детей с применением иммуномодуляторов, а именно Кагоцел®. Были проанализированы опубликованные данные последних лет, а именно 41 научная статья российских ученых, из которых 26 за последние 5 лет – с 2013 года по настоящее время. Важность проведения такого аналитического обзора результатов применения Кагоцел® обусловлена необходимостью информирования педиатров, работающих на амбулаторно-поликлинической участке и ограниченных в возможностях поиска по многочисленным источникам сведений о текущем и постоянно меняющемся состоянии основных патогенов ОРВИ и эффективности различных препаратов «здесь и сейчас». В данном обзоре проанализированы результаты клинических исследований препарата Кагоцел®, обладающего сочетанным противовирусным и иммуномодулирующим действием, а также результаты пострегистрационного опыта применения препарата как у взрослых, так и у детей при ОРВИ, включая грипп.

Таким образом, в качестве анализируемого препарата, который использовали как для профилактики, так и для лечения ОРВИ у детей, был выбран индуктор эндогенных интерферонов (ИФН) Кагоцел®. Согласно инструкции медицинского применения препарата Кагоцел® основным механизмом его действия является способность индуцировать продукцию интерферонов. Кагоцел® вызывает образование в организме человека так называемых поздних интерферонов, являющихся смесью α - и β -интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Кагоцел® вызывает продукцию интерферонов практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В- лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы Кагоцел® титр интерферонов в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов. Интерфероновый ответ организма на введение Кагоцел® характеризуется продолжительной (до 4-5 суток) циркуляцией интерферонов в кровотоке. Динамика накопления интерферонов в кишечнике при приеме внутрь Кагоцел® не совпадает с динамикой титров циркулирующих интерферонов. В сыворотке крови продукция интерферонов достигает высоких значений лишь через 48 часов после приема Кагоцел®, в то время как в кишечнике максимум продукции интерферонов отмечается уже через 4 часа [13].

Разработка и изучение противовирусного препарата Кагоцел® были начаты в 1996 году с проведением полного цикла доклинических и клинических испытаний. В 2003 году в Российской Федерации был зарегистрирован лекарственный препарат Кагоцел®, в 2016 году препарат зарегистрирован в Казахстане (РУ РК-ЛС-5№122075 от 16.02.2016 г.). В 2005 году препарату присвоен статус ОТС (over-the-counter – безрецептурного варианта отпуска препарата). С момента регистрации и по настоящее время компания-производитель регулярно проводит клинические исследования (КИ) и постмаркетинговые исследования. В результате проведенных КИ в 2007-2010 годах рас-

ширились показания к применению препарата, так он был разрешен к применению в педиатрической практике: у детей с 6 лет для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в 2008-2010 гг., в 2011-2012 годах для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей с 3-х лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Многоцентровые рандомизированные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования по изучению эффективности и безопасности применения препарата Кагоцел® при лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ у взрослых были проведены на базе НИИ гриппа РАМН (г. Санкт-Петербург), НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН (г. Москва) и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург) в период с 2000 по 2001 годы [14, 15, 16]. Так, согласно полученным результатам КИ эффективность профилактического приема Кагоцел® в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ и гриппом показала достоверное снижение более чем в 2,5 раза заболеваемости ОРВИ и гриппом. У принимавших Кагоцел® профилактически в случае возникновения ОРВИ и гриппа по сравнению с плацебо было отмечено более легкое течение заболевания и уменьшение в 2 раза осложненных форм. Сравнительный анализ динамики клинической картины заболевания гриппом показал, что у пациентов, получавших препарат Кагоцел®, было отмечено более быстрое купирование основных симптомов заболевания, установлено, что продолжительность лихорадки и таких симптомов, как головная боль, ломота в мышцах и суставах, у больных гриппом, получавших препарат Кагоцел®, была существенно меньше, чем у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,01$). Сравнительный анализ динамики клинической картины ОРВИ другой этиологии показал, что у пациентов, получавших препарат Кагоцел®, также отмечалось более быстрое купирование основных симптомов заболевания, продолжительность лихорадки и проявлений интоксикационного синдрома в группе больных, получавших препарат Кагоцел®, была в 1,4 раза меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$) [14]. Это позволило рекомендовать индуктор интерферонов Кагоцел® в качестве высокоэффективного средства у взрослых для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций и гриппа, вызванного разными типами и штаммами вируса, включая пандемические.

В период 2013-2016 гг. коллектив авторов из г. Владивосток (Попов А.Ф. и др., 2017; ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины, Лаборатория экологии микроорганизмов; Федеральный научный центр биоразнообразия Дальневосточного отделения РАН, Лаборатория вирусологии; Национальный научный центр морской биологии Дальневосточного отделения РАН, Лаборатория морских млекопитающих) провел исследование по изучению эффективности лечения среднетяжелого лабораторно подтвержденного гриппа А (H1N1) pdm09 противовирусными препаратами осельтамивиром (Тамифлю) и умифеновиром (Арбидол) в монотерапии, в сравнении с применением этих препаратов в сочетании с Кагоцелом®

[17, 18]. Одной из целей проведенного исследования было определение и выявление зависимости динамики цитокинов IFN γ , IFN α , IL-18, TNF α от проводимого противовирусного лечения гриппа А (H1N1) pdm09. В исследовании наблюдались 200 пациентов, которые были распределены на 4 группы по 50 человек: 1-я группа получала лечение умифеновиром (Арбидол) 800 мг/сут в течение 5 дней; 2-я – осельтамивиром (Тамифлю) 150 мг/сут в течение 5 дней, 3-я – умифеновиром (Арбидол) 800 мг/сут в течение 5 дней в сочетании с Кагоцелом® 2 дня в дозе 72 мг/сут и в последующие 2 дня в дозе 36 мг/сут; 4-я получала осельтамивир (Тамифлю) (150 мг/сут, 5 дней) в сочетании с Кагоцелом® 72 мг/сут, 2 дня; 36 мг/сут, 2 дня. У больных состояние иммунологической реактивности организма оценивали дважды: при поступлении в инфекционное отделение (1-3-и сутки заболевания) и в период ранней реконвалесценции (7-8-е сутки заболевания); производили забор венозной крови для определения концентрации IFN γ , IFN α , IL-18, TNF α методом твердофазного иммуноферментного анализа. Группу сравнения составили результаты анализов у 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами, включенными в данное исследование. Результаты проведенного исследования показали, что у всех пациентов в острый период гриппа А по сравнению с группой контроля отмечено статистически значимое увеличение уровня IFN γ , IFN α , IL-18. В группах, получавших монотерапию в периоде ранней реконвалесценции, выявлено снижение концентрации IFN γ , IFN α и IL-18, которое удавалось компенсировать с помощью сочетанного применения иммуномодулятора Кагоцел®. Статистически значимого изменения уровня TNF α у больных во всех группах не выявлено, но в группах, получавших монотерапию, в период реконвалесценции определялись его более низкие концентрации. Данное исследование подтвердило, что сочетание этиотропных противовирусных препаратов с Кагоцелом® повышает эффективность терапии [17, 18].

Анализ данных, представленных в публикациях Г.Н. Кареткиной, которая с 2009 года активно изучает действие противовирусных препаратов в период эпидемиологических подъемов заболеваемости ОРВИ и гриппом, позволяет автору сделать вывод о настоятельной рекомендации применения препарата Кагоцел® в повседневной клинической практике при лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ. Г.Н. Кареткина отмечает, что в отличие от других противовирусных препаратов, Кагоцел® эффективен даже при относительно позднем применении – вплоть до 4-го дня от начала болезни. В своих публикациях автор приводит результаты исследований препарата Кагоцел® для лечения больных различными ОРВИ, включая грипп (в т. ч. пандемический), как в амбулаторной клинической практике, так и в стационарах [19, 20, 21, 22, 23, 24].

Особое внимание заслуживают результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике», в котором приняли участие 262 медицинских центра России, Армении, Молдовы и Грузии: ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, РФ); Ереванский государственный медицинский универ-

ситет им. Мхитара Гераци, (г. Ереван, Республика Армения); Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемициану (г. Кишинев, Республика Молдова); Институт медицинской биотехнологии им. В. Бахуташвили Тбилисского государственного медицинского университета (г. Тбилиси, Грузия) и др. В крупномасштабное многоцентровое проспективное наблюдательное исследование включены данные 18 946 человек в возрасте от 18 до 93 лет, которые проходили амбулаторное лечение с установленным клинически диагнозом грипп или ОРВИ. Согласно дизайну исследования пациентами осуществлялось 3 визита к врачу, в ходе каждого из которых проводился подробный медицинский осмотр с определением тяжести отдельных симптомов и заболевания в целом, назначалась терапия. Была проведена динамическая оценка назначаемой в клинической практике лекарственной, в том числе противовирусной терапии ОРВИ и гриппа, а также фиксировалось наличие осложнений, обуславливающих необходимость назначения системных антибиотиков. По результатам проведенного исследования в амбулаторной практике на большой популяции взрослых пациентов получены и проанализированы объективные данные о сроках обращения за медицинской помощью пациентов с гриппом и ОРВИ в зависимости от возраста и степени тяжести заболевания, динамике клинической картины, исходах заболевания, сроках выздоровления, а также проводимой лекарственной терапии ОРВИ и гриппа, позволившие выявить закономерности развития и течения указанных заболеваний. Продемонстрированы эффективность и безопасность противовирусного препарата Кагоцел® в терапии ОРВИ и гриппа, применение которого приводило к улучшению клинической картины заболевания, уменьшению в 1,5 раза числа пациентов с осложнениями, при которых требуется назначение системных антибиотиков, ускорению регресса симптомов и сокращению сроков выздоровления [25, 26, 27, 28, 29].

Регистрационные КИ у детей проводились в ведущих научных исследовательских центрах России. В исследованиях по изучению лечебной эффективности и безопасности при гриппе и ОРВИ препарата Кагоцел®, проведенных на базе Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова (г. Москва) и НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (г. Москва), приняли участие 120 детей в возрасте от 2 до 6 лет и 120 пациентов старше 6 лет. Изучение профилактических свойств Кагоцела® при гриппе и ОРВИ были проведены в Институте иммунологии ФМБА (г. Москва), Российском государственном медицинском университете им. Н.И. Пирогова (г. Москва) и Московском НИИ педиатрии и детской хирургии у 180 детей в возрасте старше 6 лет и у 200 детей в возрасте от 3 до 6 лет. Результаты исследований Ф.С. Харламовой с соавт. показали высокую профилактическую и лечебную эффективность препарата Кагоцел® при ОРВИ и гриппе у детей [30, 31, 32, 33]. Так, после четырех недель профилактического приема препарата количество болеющих ОРВИ снижалось в 2,3 раза, а частота эпизодов болезни – в 2,8 раза по сравнению с этими показателями в группе детей, получавших плацебо [33]. По мнению авторов, Кагоцел® выделяется как препарат, обладающий доказанной высокой клинической эффективностью и безопасностью для лечения

и профилактики гриппа и ОРВИ любой этиологии у детей старше 2 лет [32, 33]. Данные, полученные при проведении КИ, были подтверждены другими педиатрами в реальной практике на педиатрическом участке [34]. Такие же данные по эффективности и безопасности применения препарата Кагоцел при проведении рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования были получены в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского под руководством Чешика С.Г. и Р.В. Вартамян. Для лечения гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 2-х до 6 лет препарат Кагоцел® назначался по схеме: по 1 таблетке 12 мг 2 раза в день в первые 2 дня и по 1 таблетке 12 мг 1 раз в день – на 3 и 4 дни лечения. У детей старше 6 лет: по 1 таблетке 12 мг 3 раза в день в 1 и 2 день лечения и по 1 таблетке 12 мг 2 раз в день на 3 и 4 день лечения. Длительность курса лечения – 4 дня. Полученные результаты показали, что Кагоцел® обладает положительным терапевтическим эффектом при лечении гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 2 лет и старше в том числе протекающих со стенозирующим ларинготрахеитом и другими осложнениями [35]. При ОРВИ и гриппе независимо от этиологии и клинических проявлений болезни на фоне терапии Кагоцел® достоверно сокращалась продолжительность интоксикации, лихорадки, катаральных явлений. В ходе исследований отмечены хорошая переносимость препарата Кагоцел® детьми и отсутствие нежелательных явлений.

Ни в одном случае применения данного индуктора интерферона не было зарегистрировано побочных эффектов в ходе указанной терапии у детей [33, 35].

В КИ для лечения ОРВИ и гриппа препарат исследовался у детей в возрасте от 2 лет (Разрешение на проведение клинического исследования выдано Минздравом России у детей в возрасте от 2 лет), но в инструкции применения препарата Кагоцел® указан возраст у детей с 3-х лет. Это связано с тем, что препарат выпускается в таблетках, лекарственная форма таблетки разрешена в педиатрической практике только у детей с 3-летнего возраста

Таким образом, при проведении КИ было показано, что Кагоцел® является эффективным противовирусным и иммуномодулирующим препаратом, который можно рекомендовать для лечения детей младшего и дошкольного возраста с гриппом и ОРВИ, независимо от их этиологии. Препарат оказывал выраженный терапевтический эффект, чем плацебо, приводя к сокращению длительности интоксикации и катаральных явлений, к более быстрому купированию синдрома крупа и выздоровлению [33, 35]. У детей в возрасте 6-13 лет с ОРВИ, осложненной стенозирующим ларинготрахеитом, помимо клинической эффективности, было показано повышение в крови уровня показателей α - и γ -интерферонов у больных с исходно их низким уровнем на фоне терапии препаратом Кагоцел® [30]. Весьма успешно применение препарата Кагоцел® с целью профилактики ОРВИ у детей с той или иной хронической патологией, в частности бронхиальной астмы, так и для лечения ОРВИ и гриппа с вирусными поражением желудочно-кишечного тракта [8, 36].

Результатам изучения безопасности применения препарата Кагоцел® посвящен целый ряд экспериментальных научных работ [13, 14]. Нередко частые повторные инфекции у детей связаны с инфицированностью герпес-вирусами. К настоящему времени достаточно подробно изу-

чено действие Кагоцел® на репродукцию вируса простого герпеса (ВПГ), в том числе и мутантных штаммов этого вируса, резистентных к базовому антигерпетическому лекарственному препарату ацикловир. По утверждению ряда исследователей [37, 38], Кагоцел® обладает низкой цитотоксичностью для культуры клеток Vero, выраженной способностью подавлять репродукцию ВПГ-1, а также ВПГ-2 в культуре клеток Vero в нецитотоксичных концентрациях, выраженной способностью подавлять репродукцию штамма ВПГ-1, обладающего резистентностью к ацикловиру, и штамма с двойной резистентностью к ацикловиру и фосфорно-уксусной кислоте. Наряду с доказанной интерферон-индуцирующей активностью Кагоцел® обнаружение у него прямой антигерпетической активности *in vitro* открывает перспективу его дальнейшего изучения, в частности в комбинации с ацикловиром (ациклогуанозином), как препаратов, обладающих принципиально различными механизмами действия на герпетическую инфекцию. Важно, что в условиях комбинированного воздействия на вирусную инфекцию предотвращается формирование вариантов вирусов с лекарственной устойчивостью, что очень значимо в клинической практике при лечении пациентов с различными формами герпетической инфекции. Однако врачам необходимо помнить, что применение препарата Кагоцел® для лечения герпеса согласно инструкции препарата можно только у взрослых, так как у детей клинические исследования при герпесе не проводились.

Таким образом, в настоящее время среди препаратов для лечения и профилактики ОРВИ ведущее место занимают индукторы эндогенных интерферонов, и среди высокоэффективных и безопасных препаратов этой группы выделяется Кагоцел®, обладающий доказанной высокой клинической эффективностью для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ любой этиологии у детей в возрасте от 3-х лет. Кагоцел® демонстрирует синергичный эффект при одновременном назначении с другими препаратами противовирусного и иммуномодулирующего действия. Рекомендован Минздравом России к широкому применению у детей с 3-х лет [39, 40]. Препарат Кагоцел® включен в клинические рекомендации (протоколы) и стандарты лечения гриппа в Российской Федерации (РФ), начиная с 2010 года в ежегодно пересматриваемый и утверждаемый Правительством РФ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [39, 40].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Петров В.А., Родионова Н.В., Малуков А.В. и др. Клинико-эпидемиологическая эффективность индуктора поздних интерферонов при профилактике ОРВИ и гриппа в предэпидемический сезон 2017-2018 года // *Лечащий врач*. – 2018. - № 6. – С. 3-8
- 2 Логвиненко И.И., Воевода М.И. Возможности терапии острых респираторных заболеваний у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов низкой интенсивности // *Consilium Medicum*. – 2016. - Том 18; №3. – С. 110-115
- 3 ВОЗ, инициатива BRaVe – http://www.who.int/influenza/patient_care/clinical/brave/en/ – 2013 г.
- 4 Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: ГЭОТАР Медицина, – 1998. – 700 с.
- 5 Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Чешик С.Г.,

ВЫВОДЫ

Обзор опубликованных клинических данных об эффективности и безопасности применения препарата Кагоцел® при гриппе и других ОРВИ включает клинические и пострегистрационные исследования, проведенные с использованием различных схем терапии и профилактики на разных возрастных группах детей и взрослых. Результаты большинства проведенных исследований российских авторов подтверждают и дополняют аналогичные зарубежные данные экспериментальных и клинических исследований в поиске эффективных средств для профилактики и лечения вирусных инфекций у детей. Результаты проведенного мета-анализа данных клинического применения и исследований позволяют сделать следующие выводы:

1. Доказана эффективность и безопасность противовирусного препарата Кагоцел® для профилактики и лечения ОРВИ различной вирусной этиологии (грипп, аденовирус, РС-вирус, метапневмовирусную и др. инфекции) у детей в возрасте от 3-х лет, что позволяет его широко применять в педиатрической практике;
2. Продемонстрировано, что Кагоцел® значительно снижает продолжительность основных клинических симптомов ОРВИ и гриппа, частоту бактериальных осложнений, хорошо переносится и имеет высокий профиль безопасности, связанный с отсутствием нежелательных явлений и хорошей совместимостью с другими препаратами, что выгодно отличает его от других индукторов интерферонов;
3. Показано, что отсутствие риска формирования резистентных штаммов вирусов и истощающего влияния на иммунную систему ИФН дает возможность многократного применения препарата Кагоцел® с сохранением эффективности, что особенно важно у детей с рекуррентными инфекциями и для продолжительной профилактики вирусных инфекций.

Прозрачность исследования

Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Статья опубликована при поддержке ООО «Ниармедик плюс».

REFERENCES

- 1 Petrov VA, Rodionova NV, Maluykov AV, et al. Clinical and epidemiological efficiency of the late interferon inducer in the prevention of ARVI and influenza in the pre-epidemic season 2017-2018. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2018;6:3-8 (In Russ.)
- 2 Logvinenko II, Viyevoda MI. The treatment options of acute respiratory diseases in workers exposed to harmful low-intensity production factors. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2016;18(3):110-5 (In Russ.)
- 3 WHO, initiative BRaVe. Available from: http://www.who.int/influenza/patient_care/clinical/brave/en/ – 2013 г.
- 4 Uchaykin VF. *Rukovodstvo po infektsionnym zabolevaniyam u detey* [Guidelines for Infectious Diseases in Children]. Moscow: GEOTAR Media; 1998. P. 700
- 5 Kharlamova FS, Kladova OV, Uchaykin VF, Cheshyk SG,

Вартанян Р.В., Яблонская К.П. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей // Детские инфекции. 2015 (2); 5-11

6 Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005

7 Мизерницкий Ю.Л. Применение инновационного отечественного индуктора интерферона для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей // Медицинский совет. – 2016. - №1. – С. 50-53

8 Шит С.М. Профилактика обострений бронхиальной астмы у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения (под ред. Мизерницкого Ю.Л.). – 2014. Вып. 14. – С. 156-161.

9 Горелов А.В., Швец Е.Ю., Евсеева Е.Л., Катер Е.В. Новые острые респираторные вирусные инфекции у детей. Тез. докл. конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». – 2009. – С.16-17

10 Малышев Н.А., Львов Н.И., Мальцев О.В. Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии у молодых лиц // Лечащий врач. – 2018. - №5. – С. 89-92

11 Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей (клинический обзор) // Фундаментальные исследования. – 2010. – №9 – С. 76-87

12 Шамшева О.В. Новые свойства отечественного препарата с противовирусным и иммуномодулирующим действием // Детские инфекции. – 2016. - №4. - С. 33-36

13 Боровская Т.Г. Безопасность отечественного противовирусного препарата Кагоцел // Терапевтический архив. – 2017. - №11. – С. 93-99

14 Сологуб Т.В., Цветков В.В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований // Терапевтический архив. – 2017. - №8. – С. 113-119

15 Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. – 2005. – Том 7, №10. – С. 831-835

16 Максакова В.Л., Васильева И.А., Ерофеева М.К. Применение препарата Кагоцел® для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Медлайн экспресс. – 2009. – Том 201, №1. – С. 42-46

17 Попов А.Ф., Симакова А.И., Дмитренко К.А., Щелканов М.Ю. Динамика цитокинов (IFN γ , IFN α , IL-18, TNF α) при лечении среднетяжелого гриппа А (H1N1) pdm09 (2013-2016 гг.) осельтамивиром (Тамифлю) и умифеновиром (Арбидол) в монотерапии и в сочетании с Кагоцелом // Терапевтический архив. – 2017. - №10. – С. 66-70

18 Попов А.Ф., Симакова А.И., Дмитренко К.А., Щелканов М.Ю. Повышение противогриппозной эффективности Осельтамивира (Тамифлю®) и Умифеновира (Арбидола®) путём сочетанного применения с Кагоцелом® // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. - Том 62; № 1-2. – С. 25-29

19 Кареткина Г.Н. Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // Лечащий врач. – 2009. - №10. – С. 1-5

20 Кареткина Г.Н. Грипп и ОРВИ: рациональная профилактика и лечение // Поликлиника. – 2011. - №4 – С. 48-50

21 Кареткина Г.Н. Острые респираторные вирусные инфекции: принципы и практика лечения и профилактики // Поликлиника. – 2014. - №5 – С. 86-91

22 Кареткина Г.Н. Грипп, ОРВИ: проблемы профилактики и лечения // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. - №4. – С. 25-34

23 Кареткина Г.Н. Острые респираторные инфекции: профилактика и лечение в предстоящем эпидемическом сезоне // Медицинский алфавит. – 2017. Том №3 «Эпидемиология и гигиена». - №30. – С. 7-14

24 Кареткина Г.Н. Грипп и другие острые респираторные

Vartanyan RV, Yablonskaya KP. Metapneumovirus and bocavirus respiratory infections in the structure of ARVI in children. *Detskie infektsii = Infantile infections*. 2015;2:5-11 (In Russ.)

6 Yersov FI, Khiselyov OI. *Interferony i ikh induktory (ot molekul do lekarstv)* [Interferons and their inducers (from molecules to drugs)]. Moscow: GEOTAR Media; 2005

7 Mizernitskiy YuL. Application of an innovative domestic interferon inducer for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. *Medsinskiy sovet = Medical advice*. 2016;1:50-3 (In Russ.)

8 Shyt SM. Prevention of exacerbations of bronchial asthma in children. *Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya (pod red. Mizernitskogo Yu.L.) = Pulmonology of childhood: problems and solutions (edited by Mizernitskiy J.L.)*. 2014;14:156-61 (In Russ.)

9 Gorelov AV, Shvets YeYu, Yevseeva YeL, Kater YeV. *Novyye ostryye respiratornyye virusnyye infektsii u detey. Tez. dokl. konferentsii «Infektsionnyye bolezni i antimikrobnyye sredstva»* [New acute respiratory viral infections in children. Lecture notes of conference «Infectious diseases and antimicrobial agents»]. 2009. P. 16-17

10 Malyshev NA, Lvov NI, Maltsev OV. Evaluation of the effectiveness and safety of complex therapy of acute respiratory diseases of adenoviral etiology in young people. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2018;5:89-92 (In Russ.)

11 Romantsov MG, Yershov FI, Kovalenko AL. Antiviral drugs for treatment of ARVI and influenza in children (clinical review). *Fundamental'nyye issledovaniya = Basic research*. 2010;9:76-87 (In Russ.)

12 Shamsheva OV. New properties of the domestic drug with antiviral and immunomodulatory action. *Detskie infektsii = Infantile infections*. 2016;4:33-6 (In Russ.)

13 Borovskaya TG. Safety of domestic antiviral drug Kagocel. *Tерапевтический архив = Therapeutic archive*. 2017;11:93-9 (In Russ.)

14 Sologub TV, Tsvetkov VV. Kagocel in the treatment of influenza and acute respiratory viral infections: analysis and systematization of data on the results of preclinical and clinical studies. *Tерапевтический архив = Therapeutic archive*. 2017;8:113-9 (In Russ.)

15 Malyshev NA, Kolobuhina LV, Merkulova LN, Yershov FI. Modern approaches to increasing the effectiveness of therapy and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2005;7(10):831-5 (In Russ.)

16 Maksakova VL, Vasilyeva IA, Yerofeeva MK. The use of Kagocel® for the treatment and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Medlayn ekspress = Medline express*. 2009;201(1):42-6 (In Russ.)

17 Popov AF, Simakova AI, Dmitrenko KA, Schelkanov MYu. Cytokine dynamics (IFN γ , IFN α , IL-18, TNF α) in the treatment of moderate influenza A (H1N1) pdm09 (2013-2016) with oseltamivir (Tamiflu) and umifenovir (Arbidol) in monotherapy and in combination with Kagocel. *Tерапевтический архив = Therapeutic archive*. 2017;10:66-70 (In Russ.)

18 Popov AF, Simakova AI, Dmitrenko KA, Schelkanov MYu. Increase in the anti-influenza efficacy of Oseltamivir (Tamiflu®) and Umifenovir (Arbidol®) by combined use with Kagocel®. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy*. 2017;62(1-2):25-9 (In Russ.)

19 Karetkina GN. The use of interferon inducers for the treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infections. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2009;10:1-5 (In Russ.)

20 Karetkina GN. Influenza and ARVI: rational prevention and treatment. *Poliklinika = Polyclinic*. 2011;4:48-50 (In Russ.)

21 Karetkina GN. Acute respiratory viral infections: principles and practice of treatment and prevention. *Poliklinika = Polyclinic*. 2014;5:86-91 (In Russ.)

22 Karetkina GN. Influenza, ARVI: problems of prevention and treatment. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Catching diseases: news, opinions, training*. 2015;4:25-34 (In Russ.)

23 Karetkina GN. Acute respiratory infections: prevention and treatment in the coming epidemic season. *Medsinskiy alfavit = Medical alphabet*. 2017;3(30):7-14 (In Russ.)

24 Karetkina GN. Influenza and other acute respiratory

инфекции: современные принципы и практика лечения // Медицинский совет. – 2017. - №5. С. - 54-57

25 Ситников И.Г., Фазылов В.Х., Силина Е.В. и др. Влияние сроков начала терапии острой респираторной вирусной инфекции и гриппа на динамику клинических симптомов и исход заболевания (результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE) // Клиническая медицина. – 2017. – Том 96, №7. – С. 634-641

26 Силина Е.В., Шевченко С.Б., Гроппа Л.Г. и др. Анализ лекарственной терапии ОРВИ и гриппа и удовлетворенность ею пациентами: результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE // Лечащий врач. – 2017. - №7. – С. 1-8

27 Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE // Терапевтический архив. – 2016. Том 88, № 11. – С. 1-8

28 Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Малышев Н.А. и др. Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с ОРВИ и гриппом (результат международного когортного наблюдательного исследования FLU-EE // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. - Том 61, №11-12. – С. 39-47

29 Ситников И.Г., Егян Г.А., Гроппа Л.Г. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты промежуточного анализа не интервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования // Лечащий врач. – 2015. - №9. – С. 95-99

30 Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Бевза С.Л. и др. Клиническая эффективность Кагоцел® при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей // Детские инфекции. - 2008. - №4. – С. 28-35

31 Харламова Ф.С., Бевза С.Л., Нестеренко В.Г., Сергеева Э.М., Учайкин В.Ф. Профилактическая эффективность Кагоцел® при острых респираторных заболеваниях у детей // Детские инфекции. - 2009. - №4. - С. 34-40

32 Харламова Ф.С., Кладова О.В., Сергеева Э.М. и др. Клиническая эффективность препарата Кагоцел® при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет // Детские инфекции. - 2011. №4. – С. 1-7

33 Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В. и др. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // Педиатрическая фармакология. – 2012. Том 9, №1. – С.81-88

34 Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Лиханова М.Г. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке // Лечащий врач. – 2014. - № 2. С. 1-4

35 Вартанян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // Детские инфекции. - 2011. - №1. – С. 36-41

36 Чернова Т.М., Субботина М.Д., Рубцова С.К. Эффективность препарата Кагоцел® при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта у детей // Медицинский совет. – 2015. – №1. – С. 3-7

37 Галегов Г.А., Наровлянский А.Н., Сарымсаков А.А. Действие препарата Кагоцел® на репродукцию вируса герпеса // Вопросы вирусологии. - 2002. – Том 47, №4. – С. 42-44

38 Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Шубелко Р.В. Индуктор интерферона Кагоцел® в комплексной терапии герпесвирусных заболеваний // Фарматека. – 2014. – №3. – С. 23-29

39 Клинические рекомендации «Грипп у детей» (протокол лечения). Класс по МКБ-10: J00 - J99. Болезни органов дыхания – грипп у детей (код по МКБ-10 J10, J11), Министерство здравоохранения РФ <http://cr.rosminzdrav.ru/>

40 Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным гриппом, от 09.10.2013, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» <http://niidi.ru/dotasset/cd4b4>

infections: modern principles and practice of treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical advice*. 2017;5:54-7 (In Russ.)

25 Sitnikov IG, Fazylov VKh, Silina YeV, et al. Effect of the timing of initiation of therapy for acute respiratory viral infection and influenza on the dynamics of clinical symptoms and the outcome of the disease (results of cohort international observational study FLU-EE). *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2017;96(7):634-41 (In Russ.)

26 Silina YeV, Shevchenko SB, Groppa LG, et al. Analysis of drug therapy for ARVI and influenza and patient satisfaction: results of cohort international observational study FLU-EE. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2017;7:1-8

27 Fazylov VKh, Sitnikov IG, Silina YeV, et al. Treatment of ARVI and influenza in routine clinical practice: results of a multicenter international observational study FLU-EE. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2016;88(11):1-8 (In Russ.)

28 Fazylov VKh, Sitnikov IG, Malyshev NA, et al. The effect of antiviral therapy on the incidence of bacterial complications and the prescription of antibacterial drugs for systemic use in patients with ARVI and influenza (result of an international cohort observational study FLU-EE). *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy*. 2016;61(11-12):39-47 (In Russ.)

29 Sitnikov IG, Yeganyan GA, Groppa LG. Treatment of ARVI and influenza in routine clinical practice: results of interim analysis of noninterventionary, open, prospective, observational studies. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2015;9:95-9 (In Russ.)

30 Kharlamova FS, Uchaykin VF, Bevza SL, et al. Clinical effectiveness of Kagocel® in ARVI with stenosing laryngotracheitis in children. *Detskie infektsii = Infant Infections*. 2008;4:28-35 (In Russ.)

31 Kharlamova FS, Bevza SL, Nesterenko VG, Sergeeva EM, Uchaykin VF. Prophylactic efficacy of Kagocel® in acute respiratory infections in children. *Detskie infektsii = Infant Infections*. 2009;4:34-40 (In Russ.)

32 Kharlamova FS, Kladova OV, Sergeeva EM, et al. Clinical efficacy of Kagocel® for influenza and ARVI in children from 2 to 6 years. *Detskie infektsii = Infant Infections*. 2011;4:1-7 (In Russ.)

33 Kharlamova FS, Uchaykin VF, Kladova OV, et al. Clinical and prophylactic efficacy of interferon inducer in ARVI in children of younger preschool age. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2012;9(1):81-8 (In Russ.)

34 Yolkina TN, Pirozhkova NI, Gribanova OA, Likhanova MG. Complex therapy of acute respiratory diseases in preschool children at the pediatric site. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2014;2:1-4 (In Russ.)

35 Vartanyan RV, Sergeeva EM, Cheslyk SG. Evaluation of the therapeutic effectiveness of Kagocel® in children of young and preschool age with acute respiratory viral infections. *Detskie infektsii = Infant Infections*. 2011;1:36-41 (In Russ.)

36 Chernova TM, Subbotina MD, Rubtsova SK. The effectiveness of the drug Kagocel® in viral lesions of the gastrointestinal tract in children. *Meditsinskiy sovet = Medical advice*. 2015;1:3-7 (In Russ.)

37 Galegov GA, Narovlyanskiy AN, Sarymysakov AA. The effect of Kagocel® on the reproduction of herpes virus. *Voprosy virusologii = Questions of Virology*. 2002;47(4):42-4 (In Russ.)

38 Zuykova IN, Shulzhenko AYe, Schubelko RV. The interferon inducer Kagocel® in complex therapy of herpetic diseases. *Farmateka = Pharmateca*. 2014;3:23-9 (In Russ.)

39 *Klinicheskie rekomendatsii «Gripp u detey» (protokol lecheniya). Klass po MKB-10: J00 - J99. Bolezni organov dykhaniya – gripp u detey (kod po MKB-10 J10, J11), Ministerstvo zdравookhraneniya RF [Clinical guidelines «Influenza in children» (treatment guidelines). ICD-10 rating: J00 - J99. Diseases of the respiratory system – influenza in children (ICD-10 rating J10, J11), Ministry of Health of the Russian Federation]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/>*

40 *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) okazaniya meditsinskoy pomoshchi detyam, bol'nym grippom, ot 09.10.2013, FGBU «Detskiy nauchno-klinicheskiy tsentr infektsionnykh bolezney Federal'nogo mediko-biologicheskogo agentstva» [Clinical guidelines (treatment guidelines) for medical care for children with influenza, since 09.10.2013, FSBI « Children's scientific and clinical center of infectious diseases of the Federal medical and biological Agency»]. Available from: <http://niidi.ru/dotasset/cd4b4>*